Série , N°
N° d'ordre 739

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

par

Philippe MANOURY

1ère THÈSE : PRÉPARATION ET ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DE QUELQUES MONO-ET BIS-TRYPTAMINES.

2ème THÈSE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues Le 10 Avril 1962, devant la Commission d'Examen

MM. H. GAULT ... Président

A.M. MONNIER, M. JULIA .... Examinateurs

Série , N°
N° d'ordre 739

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE D'INGÉNIEUR-DOCTEUR

par

Philippe MANOURY

1ère THÈSE : PRÉPARATION ET ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DE QUELQUES MONO-ET BIS-TRYPTAMINES.

2ème THÈSE : PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues en Avril 1962, devant la Commission d'Examen

MM. H. GAULT ... Président

A.M. MONNIER, M. JULIA .... Examinateurs

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen ..... ZAMANSKY

G. JULIA	T	Analyse supérieure et algèbre supérieure.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.
PRENANT	T	Anatomie et histologie comparées.
GRASSÉ	T	Evolution des êtres organisés.
PRÉVOST	T	Chimie organique.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.
WYART	T	Minéralogie et Cristallogr.
TEISSIER	T	Zoologie.
MANGENOT	T	Biologie végétale (Orsay).
P. AUGER	T	Physique quantique et relativité.
MONNIER	T	Physiologie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.
FAVARD	T	Géométrie supérieure.
COULOMB	T	Physique du Globe.
Mlle COUSIN	T	Biologie Animale (S.P.C.N.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.
P. DRACH	T	Zoologie.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).
EPHRUSSI	T	Génétique.
RIVIÈRE	T	Géologie S.P.C.N. et sédim.
GAUTHERET	T	Biologie Vég. (P.C.B.).
LUCAS	T	Recherches physiques.
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.
ARNULF	T	Optique appliquée.
M. MORAND	T	Physique Enseignement.
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.
DANJON	T	Astronomie.
PETIT	T	Biologie maritime.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.
GALLIEN	T	Embryologie.
EICHHORN	T	Botanique.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).
Mlle CAUCHOIS	T	Chimie physique.
THELLIER	T	Physique du Globe.
L'HÉRITIER	T	Biologie générale (Orsay).
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).
PONCIN	T	Mécanique générale.
DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
QUÉLET	T	Chimie organique.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
JUNG	T	Pétrographie.
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste (Orsay).
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES	T	Théories physiques.
AMIEL	T	Chimie générale.
HOCART	T	Minéralogie et Cristallogr.
J.-P. MATHIEU	T	Physique (Optique).
COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
MAY	T	Zoologie (Orsay).
CHOQUET	T	Th. des fonct. et Topologie.
FELDMANN	T	Biologie Végétale marine.
GUINIER	T	Physique des solides (Orsay).
JOST	T	Physiologie comparée.
FORTET	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et intégral.
CHOUARD	T	Physiologie végétale.
MALAVARD	T	Aviation (Techn. aéronaut.).
BRELOT	T	Calcul diff. et intégral.
NORMANT	T	Synthèse organique générale.
BÉNARD	T	Chimie Minérale.
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).
DUGUE	T	Statistiques mathématiques.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ULRICH	T	Physiologie végét.
MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
KIRRMANN	T	Théories chimiques.
CHADEFAUD	T	Botanique.
Mlle LE BRETON	T	Physiologie de la nutrition.
SALEM	T	Mathématiques générales.
LELONG	T	Application de l'analyse à la Géométrie.
DEVILLERS	T	Anatomie et Histologie comparées.
EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.).
GLANGEAUD	T	Géographie physique et géologie dynamique.
GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.).
PISOT	T	Tech. Mathém. de la Phys.
E. ROCH	T	Géologie.
SCHATZMANN	T	Astrophysique.
TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
LENNUIER	T	Physique (M.G.P.).
RIZET	T	Génétique (Orsay).
ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
Mme TONNELAT	T	Physique Théorique.
DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
SOUCHAY	T	Chimie générale.
AIGRAIN	T	Electrotechnique générale.
BRUSSET	T	Chimie systématique.

M. Lévy ..... T Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
Mme Chaix ... T Chimie biologique.
Mme Hurel-Py Biologie végétale (P.C.B.).
Piaux ..... T Chimie (M.P.C.).
Brun ..... T Mécan. théorique des Fluides.
Lederer ..... T Chimie biologique.
Mme Dubreil.. T Mathématiques (Agreg.)
Mme Lelong .. T Mathématiques (E.N.S.).
Bellair ..... T Géologie (S.P.C.N.).
Cotte ..... T Physique électricité.
J.-E. Dubois .. T Chimie organique.
Lamotte ..... T Zoologie (E.N.S.).
André Michel . T Chimie minérale (Orsay).
Olmer ..... T Energétique général.
Rouault ..... T Electricité (Orsay).
Gauthier ..... T Mécanique appliquée.
Barchewitz .. T Chimie physique.
Brossel ..... T Physique atomique.
Buser ..... Physiologie comparée.
Camus ..... Physiologie Vég. B.M.P.V.
Castaing ..... T Physique (Orsay).
Curien ..... T Minéralogie et Cristallogr.
Moyse ..... T Physiologie végét. (Orsay).
Noirot ..... Evolution des Etres organ.
Pannetier .... T Chimie générale (Orsay).
Possompes .... T Zoologie.
Pullmann .... T Chimie théorique.
Teillac ..... T Physique nucléaire et Radioactivité (Orsay).
Tonnelat .... Biologie physico-chimique.
Ville ..... T Econométrie.
Willemart ... Chimie (P.C.B.).
Dodé ..... T Chimie (Orsay).
Freymann .... T Recherches physiques.
Guinochet .... T Biol. Vég. S.P.C.N. (Orsay).
Rollet ..... T Chimie (P.C.B.).
Mlle Josien .... T Chimie S.P.C.N.
Chevalley .... T Géométrie algébrique et théorie des groupes.
Arnoult ..... T Electronique (Orsay).
Chapelle .... T Physique (Orsay).
Delange ..... T Mathématiques (Orsay).
Deny ..... T Mathématiques gén. (Orsay).
Germain ..... T Mécanique théorique des fluides.
G. Lucas ..... T Géologie.
Allard ..... T Chimie physique.
Berthelot .... T Physique fondamentale des hautes énergies (Orsay).
Bricart ..... T Météorologie et Physique de l'Atmosphère.
Mme Albe-Fessard Psychophysiologie.
Friedel ..... Physique des solides (Orsay).
M. Julia ..... Etudes des Moléculaires naturelles complexes.
Lender ..... T Biologie animale (S.P.C.N.) (Orsay).
Magat ..... Physico-chimie des rayonnements.
Mlle Quintin .. T Electrochimie.

Monod ..... T Chimie du Métabolisme.
Benoit ..... T Physiologie animale (Orsay)
de Possel .... T Analyse numérique.
Charlot ..... T Chimie analytique.
Haissinsky .... T Radiochimie.
Lemée ..... T Physiologie Vég. B.M.P. (Orsay).
Guérin ..... T Chimie M.P.C. (Orsay).
M. Chatelet .. Chimie (P.C.B.).
Jean ..... Physique nucléaire (Orsay)
Mattler ..... T Physique (S.P.C.N.).
Louis Michel.. Phys. théor. des Htes Ene (Orsay).
Bergérard .... Zoologie (Orsay).
Bertein ..... Electronique (Orsay).
Bouissières .... Chimie des radioélémen (Orsay).
Mme Couture .. Thermodynamique et Méc nique physique.
Ellenberger .. Géologie appli. sur le terr
Franc ..... Biologie animale (P.C.B.).
Schnell ..... Botanique tropicale (Orsay
Stolkowski ... Physiologie générale.
Acher ..... Chimie biologique (Orsay).
Baudoin ..... Biologie animale P.C.B.
Beaumont .... Biologie animale S.P.C.N.
Blamont ..... Géophysique Ionosphère.
Bourreau .... Botanique.
D. Curie ..... Physique (M.G.P.).
Durand-Delga. Géologie.
Fréon ..... Chimie organique (Orsay).
Heller ..... Physiologie végétale.
Tortrat ..... Calcul des probabilités.
Cailleux ..... Géologie (S.P.C.N.).
Magnan ..... T Physique (S.P.C.N.).
Daudel ..... T Mécanique ondulatoire app à la Chimie théorique et à Physique nucléaire.
Mlle Fourcroy. Biologie végétale (S.P.C.N.
Mme Choquet-Bruhat .... T Mécan. analytique et Méca céleste.
Mlle Veil .... Physiologie générale.
Lwoff ..... T Microbiologie.
Siestrunck .... T Mécanique physique et exp rimentale.
Lacombe ..... T Métallur. des métaux nucl.
Brochard .... T Physique (P.C.B.) (Orsay)
Cabannes ..... T Mécanique générale.
Lesieur ..... T Math. (M.P.C.) (Orsay).
Mazet ..... T Mécanique générale (Orsay
Caire ..... Géographie phys. et Géo dynamique.
Comolet ..... Mécanique des Fluides.
Corabœuf .... Physiologie animale.
Delloue ..... Physique de l'exosphère.
Gorenflot .... Botanique II (Orsay).
Houillon ..... Biologie animale P.C.B.
Jullien J. ..... Chimie P.C.B.
Malgrange ... Tech. math. de la Physiqu
Olivier ..... Anthropologie.
Nozeran ..... T Botanique II (Orsay).
Blanc-Lapierre. Physique E.N.S. (Orsay).

Secrétaire général ..... R. Poullain

Le travail exposé dans cette thèse a été effectué dans le Service de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur de Paris.

C'est avec un sentiment de profonde reconnaissance que je remercie Monsieur le Professeur et Madame Trefouël pour l'accueil bienveillant qu'ils m'ont réservé dans leur Laboratoire.

Je prie Monsieur le Professeur Marc Julia de bien vouloir accepter l'expression de ma profonde reconnaissance pour la direction qu'il a donnée à mes recherches et pour l'intérêt qu'il m'a toujours témoigné.

Je remercie le Docteur Jacob et ses collaborateurs, qui ont conduit les recherches pharmacologiques, ainsi que Messieurs Bagilet et Martin pour l'exécution des microanalyses.

Enfin, je ne saurais oublier tous mes collègues du Laboratoire dont l'accueil amical a facilité mes travaux dans une atmosphère de cordiale sympathie.

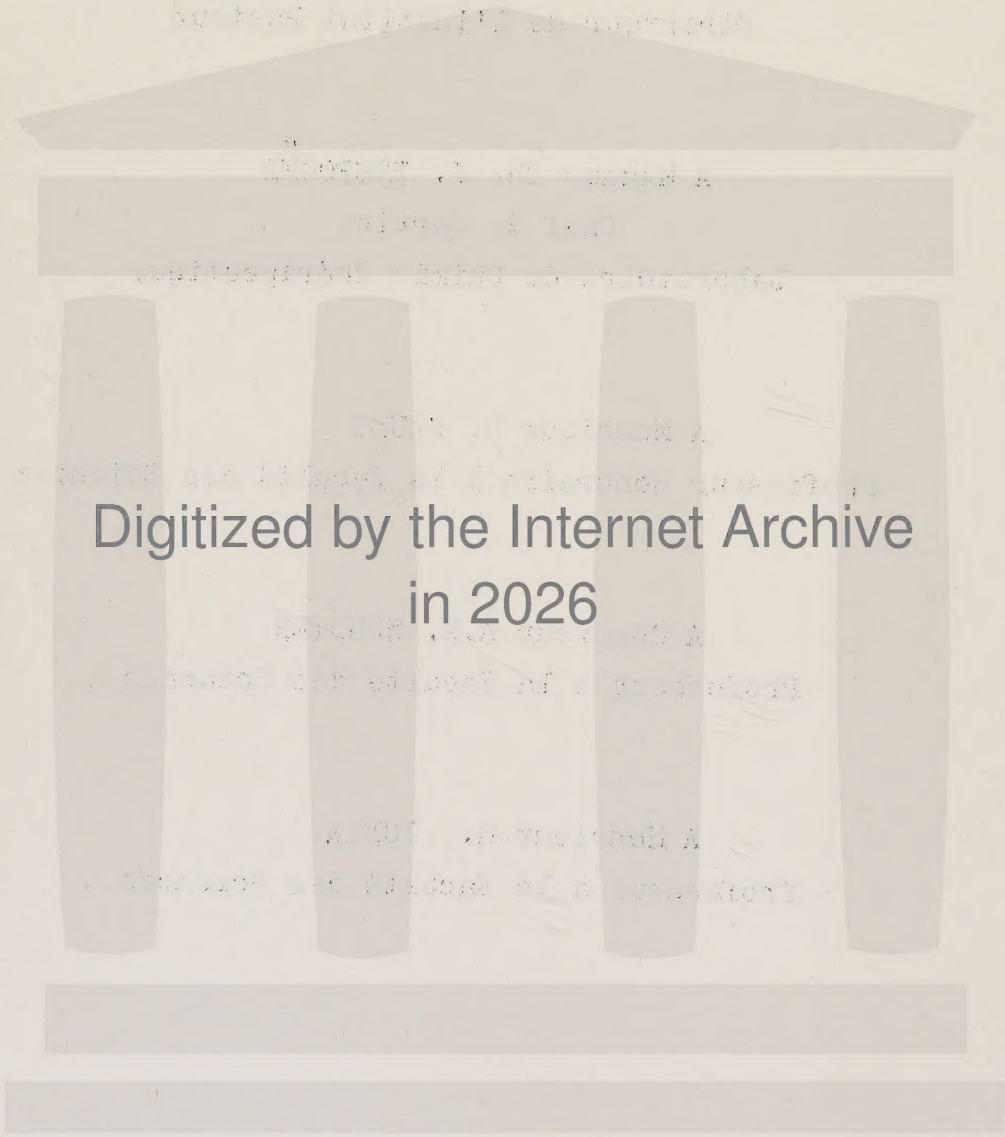
A Monsieur Jacques TREFOUËL
Membre de l'Institut, et de l'Académie Nationale de Médecine
Directeur de l'Institut Pasteur

A Madame Th. J. TREFOUËL
Chef de Service
Laboratoire de Chimie Thérapeutique

A Monsieur H. GAULT
Professeur Honoraire à la Faculté des Sciences

A Monsieur A.M. MONNIER
Professeur à la Faculté des Sciences

A Monsieur M. JULIA
Professeur à la Faculté des Sciences



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538117_0010

S O M M A I R E

Ce travail est consacré à la préparation et à l'étude pharmacologique de quelques nouvelles tryptamines.

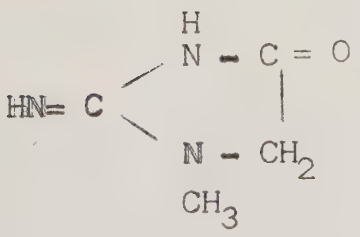
Il est bien connu que le doublement de la molécule d'acétylcholine conduit à la formation de puissants antagonistes de cette hormone; nous avons de la même façon cherché à obtenir des antagonistes de la sérotonine, en doublant des molécules d'amines indoliques de structure voisine de celle de la sérotonine; nous avons donc synthétisé un certain nombre de bis-tryptamines dont les noyaux indoliques sont reliés entre eux par une chaine fixée en position 1 ou 2.

Nous avons également synthètisé quelques nouvelles tryptamines dans les séries des méthoxy-5 et -6 indoles.

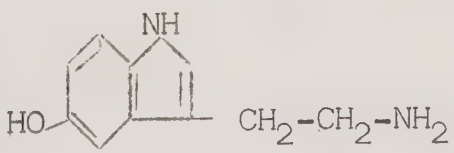
Nous avons choisi dans chaque cas une méthode simple et rapide, qui nous a permis d'obtenir ces corps en quantité suffisante pour permettre leur étude pharmacologique.

I N T R O D U C T I O N

On sait depuis cent ans environ que la coagulation du sang est suivie de l'apparition dans le sérum d'une substance vasoactive (1). Un très grand nombre de travaux furent consacrés à ce phénomène, mais c'est seulement en 1948, que Rapport et ses collaborateurs (2) annoncent que le facteur vasoconstricteur du sérum, appelé sérotonine, n'est autre que l'hydroxy-5 tryptamine; ces auteurs après avoir mis au point une méthode d'extraction biochimique et défini en même temps l'action de cette substance, montrent que le produit cristallisé qu'ils ont isolé est composé en proportions équimoléculaires de créatinine I, d'acide sulfurique et d'hydroxy-5 tryptamine II (3,4), composé chimique relativement simple et dont la synthèse est réalisée simultanément et indépendamment en 1951, par Hamlin et Fischer (5) d'une part, et par une méthode très voisine, par Speeter (6) et ses collaborateurs, d'autre part à partir du 5-benzyloxy indole, méthode dont nous rappelons les différentes étapes.

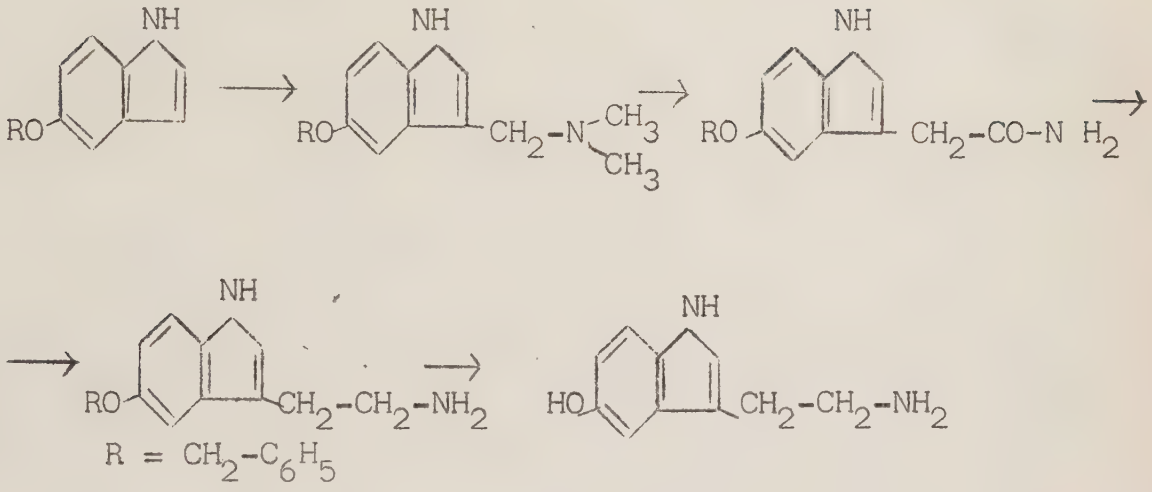


I



II

Méthode d'Hamlin et Fischer :



En 1952, Erspamer (7) identifie la sérotonine à l'entéramine, composé organique qu'il a lui-même isolé à partir de la muqueuse gastro-intestinale, et possèdant une action hypertensive; la sérotonine en constitue la forme circulante.

Puis, Zucker (8,9) indique que les plaquettes sanguines transportent la sérotonine à l'origine de laquelle elles sont étrangères.

Ces découvertes n'épuisent pas l'intérêt qui se manifeste à l'égard de ce corps aux actions multiples et complexes, et qui s'est traduit, d'abord aux Etats-Unis et en Italie, puis dans le monde entier par de nombreuses publications.

L'action vasoconstrictrice de la sérotonine, la première étudiée est la mieux connue. Mais les études les plus récentes indiquent que la sérotonine peut jouer plusieurs rôles importants en physiologie et en pathologie.

Son activité apparait possible par exemple en physiologie cardio-vasculaire et dans le fonctionnement du système nerveux central.

Ce dernier rôle repose sur trois observations :

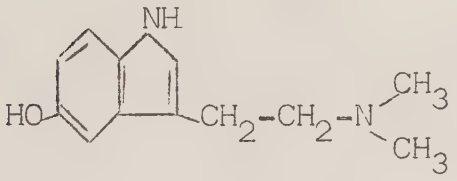
-1/ la sérotonine est présente au niveau du système nerveux central en quantité relativement importante.

-2/ le dérivé diméthylé de la sérotonine, appelé bufotènine III est un hallucinogène :

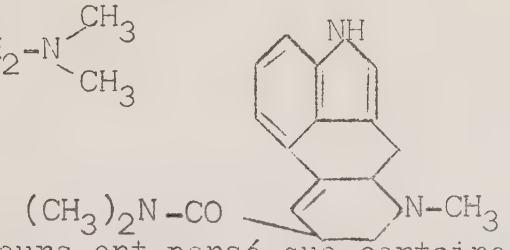
-3/ le diéthylamide de l'acide lysergique IV (L.S.D.25), qui est un puissant antagoniste de la sérotonine, produit des troubles mentaux très graves.

L'étude d'analogues structuraux de la sérotonine se doit de ne pas laisser de côté cette action, qui peut-être permettra de connaître le rôle précis joué par la sérotonine ou d'autres dérivés de l'indole sur la fonction cérébrale.

III



IV



Récemment, des auteurs ont pensé que certaines formes d'hypertonie essentielle étaient peut-être causés par une production exagèrée de sérotonine et afin de pouvoir traiter ces troubles ils ont cherché à obtenir des antimétabolites ou des antagonistes de la sérotonine. Cette étude a contribué à préciser le mode d'action de cette amine en la différenciant des autres produits qui agissent sur le muscle lisse. Leur recherche a été aiguillonnée par l'importance des effets cliniques attribués peut-être abusivement à la sérotonine et l'espoir d'une application thérapeutique.

Avec Erspamer (10), Poumailloux et Labignette, (11), nous

pouvons distinguer, en ne parlant que des antagonistes les plus intéressants:

-certains agents sympathicolytiques:la dibénamine, la dibenzyline, la prescaline.

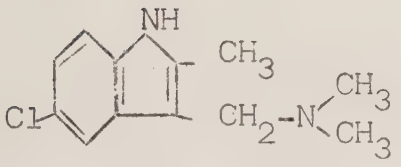
-des alcaloïdes du type indole:yohimbine et alcaloïdes de l'harmine; les dérivés de l'acide lysergique, dont il a été parlé plus haut .

-des dérivés simples de l'indole parmi lesquels:

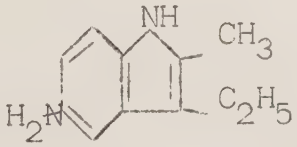
La chloro-5 methyl-2 gramine (V)

Le méthyl-2 éthyl-3 amino-5 indole (VI)

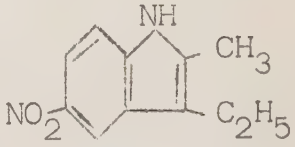
Le méthyl-2 éthyl-3 nitro-5 indole (VII)



V

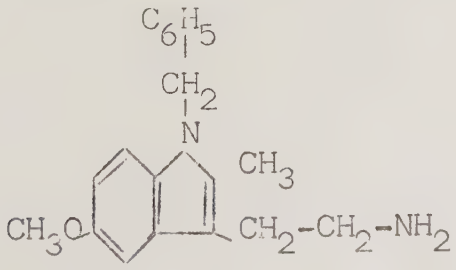


VI



VII

-des produits de synthèse analogues structuraux de la sérotonine, étudiés par Woolley et Shaw (12,13,14) et dont le plus important est la benzyl-1 méthyl-2 méthoxy-5 tryptamine (VIII) qu'ils ont appelé "B.A.S." et qui s'est révèlée être un antagoniste puissant de la sérotonine. (15,16,17)



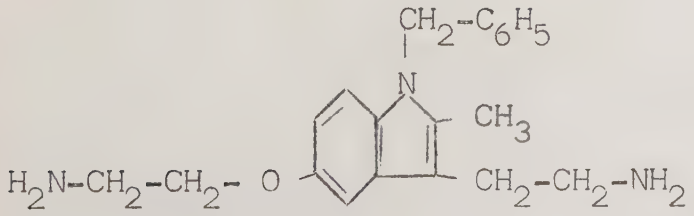
VIII

Ce corps a fait l'objet d'essais thérapeutiques. Administré à des hypertendus, il a réduit la pression artérielle chez 1/4 des sujets. Il agit surtout comme antagoniste de la sérotonine, quant à son action hypertensive, mais non pas comme antagoniste de toutes les actions de la sérotonine; par exemple, il ne s'oppose pas aux effets vasculaires de la sérotonine, libérée massivement chez les porteurs de tumeurs carcinoïdes.

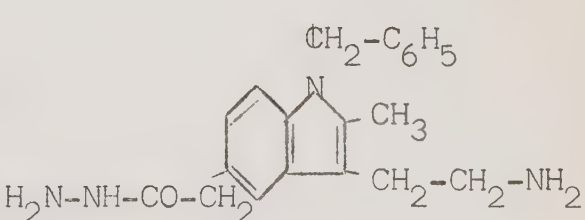
Un composé voisin, le B.A.S.-phénol ou benzyl-1 méthyl-2 hydroxy-5 tryptamine s'est révèlé également encore plus actif, comme antagoniste de la sérotonine dans son action hypertensive.

L'étude des effets cliniques des antimétabolites de la sérotonine, du type du B.A.S. a conduit les chercheurs à se poser deux questions:
-1/peut-on trouver des antimétabolites plus puissants que le B.A.S.
-2/les troubles gastriques produits chez un petit nombre de patients par le B.A.S. peuvent-ils être éliminés en modifiant la structure de façon à éliminer l'action sérotoninomimétique du B.A.S. observée chez les êtres humains.

La synthèse d'analogues du B.A.S. a donc été entreprise, la structure de celui-ci étant modifiée par l'introduction des groupements sur l'azote indoliques (ce sont les études de Clark (18) et Sletzinger (19), ou en remplaçant le groupement mèthoxy en position 5 par d'autres groupements, en particulier groupements aminés; nous donnons ici les formules de quelques uns des corps obtenus par Woolley et qui semblent plus intéressants que le B.A.S. (20)



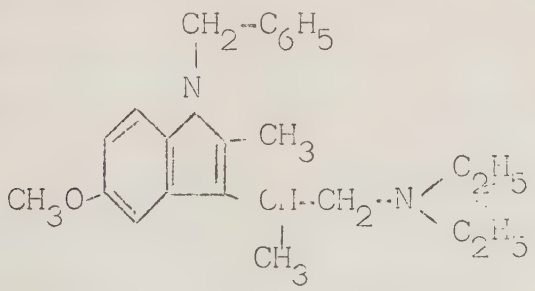
Amébasine



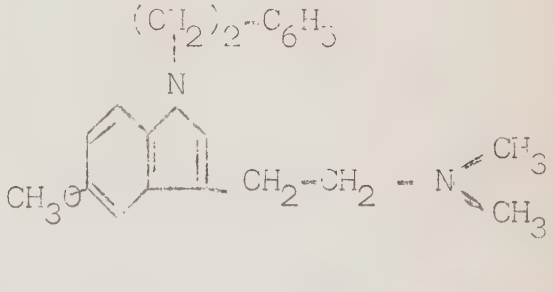
Hydrazindole

Dans ce laboratoire, ont été obtenues de nouvelles séries de tryptamines présentant une certaine analogie avec la sérotonine et plus particulièrement avec le B.A.S. (21)

Il faut retenir le benzyl-1 méthyl-2 méthoxy-5 (diéthylamino-1' propyl-2')-3 indole (IX), d'activité supérieure à celle du B.A.S. mais à peine plus actif que la benzyl-1 diméthyl-2, 5 bufoténine et beaucoup moins actif que le B.A.S.-phénol étudié par Shaw et Woolley et dont il a été question précédemment. Par contre, la phénétyl-1 méthoxy-5 NN diméthyl tryptamine, (X), s'est révélée dans le test de l'utérus de ratte, le plus actif des analogues structuraux de la sérotonine, mais cependant, il reste très inférieur aux autres antisérotonines majeurs que sont le LSD, l'ergotamine et la dibénamine.



IX

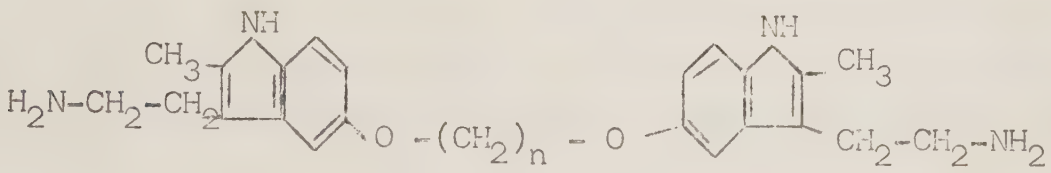


X

Nous avons au cours de notre travail étudié le doublement de molécules de structure analogue à celle de la sérotonine. Il est bien connu que le doublement de la molécule d'acétylcholine, comme dans le succinyldicholine, ou de ses analogues comme dans l'hexaméthonium conduit à la formation de puissants antagonistes de cette hormone. Nous avons donc envisagé la préparation de molécules d'amines indoliques variées réunies entre elles par une chaine aliphatique ou non, celle-ci pouvant être fixée, ou sur le noyau aromatique, ou sur le noyau indole, espérant ainsi obtenir

par le doublement une activité antagoniste de la sérotonine, intéressante et supérieure à celle des molécules de départ.

L'étude du doublement par une chaine fixée sur le noyau aromatique a fait l'objet d'une étude très intéressante de Woolley, qui a doublé le B.A.S., sur l'oxygène en position 5, obtenant ainsi des bis-tryptamines.(30)



Nous nous sommes intéressé au cours de notre travail à la réunion de deux molécules d'amines indoliques par une chaine aliphatique fixée en position 1 ou 2, le doublement en position 3 ayant été étudié dans ce laboratoire par Marc Julia et G.Tilly.

L'étude pharmacologique des composés obtenus a été faite en fonction de la position de la chaine (en 1 ou en 2), mais aussi en fonction de sa longueur (évolution systématique dans les propriétés suivant le nombre de carbones ou au contraire, différences suivant la parité ou non du nombre de carbones de la chaine). Nous avons donc préparé systématiquement, dans la série de l'indole,un assez grand nombre de diamines réunies entre elles par une chaine de longueur très variable (de 3 à 10 carbones), et tenant compte des résultats obtenus, nous avons préparé dans les séries des méthoxy-5 et -6 indoles, seulement les diamines dont les longueurs de chaine nous avaient semblé les plus intéressantes au début de notre travail.

Parmi les tryptamines de départ, certaines avaient déjà fait l'objet d'études pharmacologiques; Marc Julia et Jean Igolen

(communication personnelle) avaient préparé les méthoxy-6 diméthyl- et diéthyl- tryptamines ayant une activité intéressante et Benington et ses collaborateurs (23)avaient observé que la méthoxy-5 diméthyltryptamine rend les chats enragés; nous avons donc approfondi cette étude par la préparation de quelques autres tryptamines dans les séries des méthoxy-5 et -6 indoles, où l'étude systématique a été faite en fonction de la nature et de la longueur de la chaine aminée fixée en position 3.

Notre travail nécessitant la préparation d'amines indoliques en quantité suffisante pour permettre leur étude pharmacologique, nous avons choisi des voies qui nous paraissaient simples et rapides.

-Nous avons obtenu des diindoles et des tryptamines doublés en 1 en faisant réagir sur le dérivé sodé en position 1 d'un indole ou d'une tryptamine, un dérivé α,ω-dibromé. Les diindoles obtenus ont été transformés en gramines, par une variante du procédé décrit par Kühn et Stein (22), pour l'obtention de la gramine.

-Les tryptamines nécessaires aux réactions précédentes et quelques autres nouvelles tryptamines ont été obtenues par deux voies principales: la plupart ont été préparées à partir des indoles correspondants, par alcoylation; quelques-unes ont été obtenues à partir des composés N-benzylés correspondants par élimination du groupement benzyle (débenzylation) par le sodium au sein de l'ammoniac liquide, méthode qui fera l'objet d'une étude spéciale.(2

-Les tryptamines réunies par une chaine fixée en position 2 ont été préparées par alcoylation des indoles correspondants, eux-mêmes obtenus par la réaction de Madelung.

Notre travail sera donc divisé en cinq parties :

I/ Débenzylation de quelques composés indoliques.

II/Préparation de quelques tryptamines.

III/ Préparation de diindoles et ditryptamines doublés sur l'azote indolique.

IV/ Préparation de quelques polyméthylène bis 2,2' tryptamines.

V/ Tous les composés préparés ont fait l'objet d'une étude pharmacologique qui retiendra notre attention en dernière partie.

BIBLIOGRAPHIE

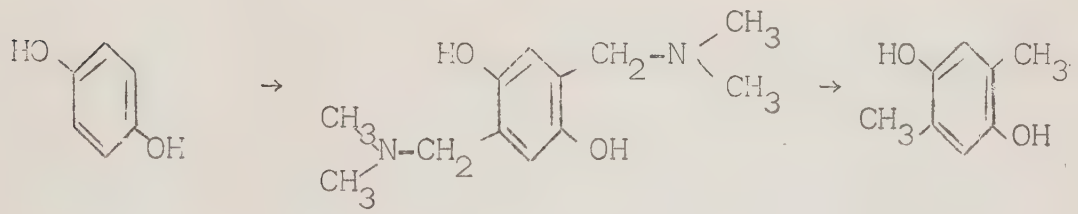
1-K.LUDWIG et A.SCHMITT, Arb.physiol.Anstalt,Leipzig,1,1868.
2-M.M.RAPPORT,A.A.GREEN,I.H.PAGE, Science,1948,108,329.
3- " " " J.biol.Chem.,1948,174,735.
4- " " " J.biol.Chem.,1949,180,961.
5-K.E.HAMLIN et F.E.FISCHER, J.amer.chem. Soc., 1951,73, 5807.
6-M.E. SPEETER,R.V.HEINZELMANNET,D.I.WEISBLATT,
J.amer.chem. Soc.,1951,73,5514.
7-V.ERSPAMER et B.ASERO,nature, London, 1952,169,800.
8-M.B.ZUCKER, et J.BORELLI, J.applied Physiol.,1955,7,425.
9- " " Amer. J.Physiol.,1956,186,105.
10-V.ERSPAMER, Triangle,1956,2,131.
11-M.POUMAILLOUX et L.LABIGNETTE, Rev.Path.Gen.Phys.Clin.,
1959,59,333.
12-B.W.WOOLLEY et E.N.SHAWW,J.amer.chem.Soc.,1952,74,2948
13- " " " " " ,4220
14- " " J.Pharmacol. and exp. Ther.,
1953,108,87.
15-E.N.SHAW, J.amer.chem.Soc.,1955,77,4319.
16-D.W.WOOLLEY et E.N.SHAW, Federation Proc.,1955,14,307.
17- " " Science,1956;124,34.
18-R.L.CLARK et coll., Abstracts of papers,132nd meeting
Amer.chem.Soc. 8 sept. 1957.
19-H.SLETZINGER, Chem. and Ind.,1957,1215.
20-D.W.WOOLLEY, Biochem. Pharmacol.,1959,3,51.
21- " " " 1959,8,59.
22-M.JULIA,P.MANOURY et J.IGOLEN,C.R.Acad.Sci.,1960,251,394.
23-F.BENINGTON,R.D.MORIN et L.C.CLARK,J.org.Chem.,1960,25,1542.

C H A P I T R E I

DEBENZYLATION DE COMPOSES INDOLIQUES

A / Partie théorique

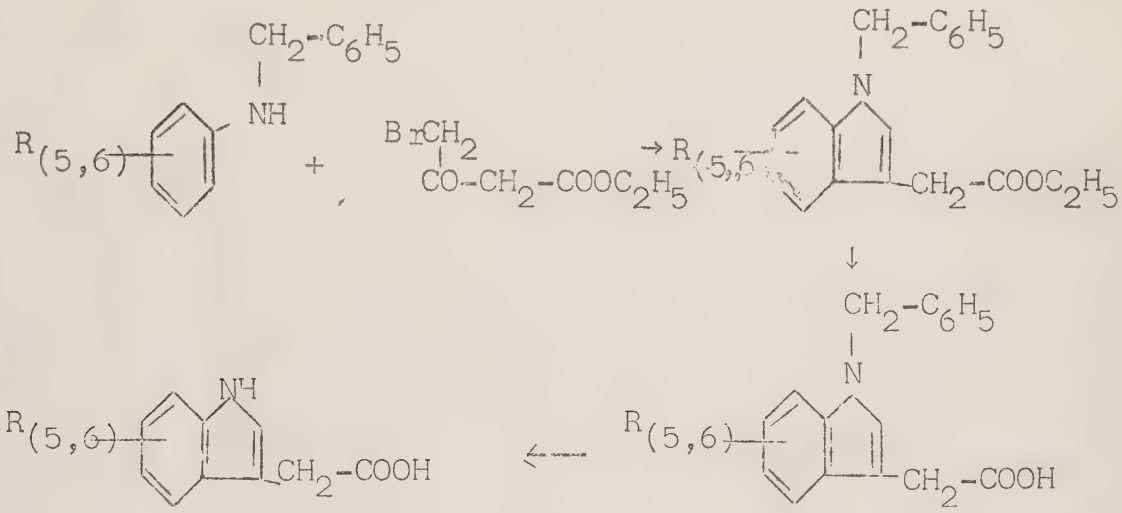
Généralités : Le radical benzyle est en général facilement détaché d'un azote qui le porte; on dit qu'il y a débenzylation. Celle-ci peut-être pratiquée dans deux buts différents.
Dans le premier cas, de beaucoup le moins fréquent, le produit le plus intéressant est celui qui contient le groupement benzyle. Nous en avons un exemple avec la synthèse de la diméthyl-2,5 hydroquinone (I).



à partir de l'hydroquinone.
Dans le second cas, on introduit le groupement benzyle pour protèger une position réactive dans la molécule pendant une synthèse et on l'élimine ensuite. C'est le produit débenzylé qui est le produit intéressant.

La synthèse du type Bischler (23) par exemple à partir d'amines aromatiques secondaires et d'esters β-cétoniques halogènès, a été utilisée pour préparer des acides indolyl -3 acétiques, N-substitués (II). Mais cette méthode ne s'appliquant pas à des amines primaires, on ne pouvait de façon analogue accéder aux acides indolyl -3 acétiques non substitués sur l'azote. Nous

avons pu obtenir ces derniers en employant la méthode précédente avec des amines aromatiques N-benzylées, et en détachant ensuite le radical benzyle.



La littérature nous offre un grand nombre d'exemples d'élimination de ce radical, qui substitué ou non, peut être enlevé par hydrogènolyse par une méthode chimique ou catalytique sous forme de toluène ou de toluène substitué. L'élimination dépend de la nature de l'amine et des conditions expérimentales.

a/ Conditions expérimentales: (4)

1/Méthode catalytique: Cette méthode a été de beaucoup la plus utilisée; le catalyseur le plus favorable à la débenzylation semble être le palladium, sous forme d'oxyde, réduit in situ, à l'état de métal ou déposé sur charbon. Mais dans beaucoup de cas, on a aussi utilisé le platine, sous forme d'oxyde, le nickel et l'oxyde de cuivre et de chrome; une gamme très étendue de solvants a été utilisée: dioxanne, éthanol, acide acétique, eau etc. En général, on opère sous faible pression, comme c'est souvent le cas d'ailleurs avec le palladium et le platine, et la température ambiante est en général convenable pour de telles réactions.

2/Méthodes chimiques : Ces méthodes utilisent l'alliage de RANEY, l'amalgame de sodium, le sodium dans l'ammoniac liquide et l'hydrure double de lithium et d'aluminium.

b/Nature de l'amine :

L'étude a pu être faite en fonction de la nature de l'aminé et en fonction des substituants sur le groupement méthylène ou sur le groupement phényle., Cette étude a montré que la benzylamine et les amines secondaires ayant un groupement benzyle et un groupe alkyle, subissent difficilement l'hydrogènolyse. Cette résistance à la débenzylation permet par exemple la préparation d'amines secondaires N-benzylées par hydrogènation des bases de Schiff. Mais si le radical est aromatique ou s'il porte un substituant non hydrocarboné, et dans le cas de la dibenzylamine, si le groupement benzyle est substitué, la débenzylation devient possible; les amines tertiaires subissent en général facilement l'hydrogènolyse par voie catalytique, avec un rendement presque quantitatif.

En réalité, il n'y a pas de règle générale et on ne peut prévoir avec certitude pour un composé donné, si la débenzylation est possible, ni quelle méthode conviendra; dans le cas des composés N-benzylés sur l'azote indolique, nous avons essayé tout d'abord d'utiliser la méthode catalytique, qui ne nous a donné aucun résultat intéressant.
Plieninger l'a également constaté. (4)

Par contre, la méthode de débenzylation par action du sodium dans l'ammoniac liquide déjà appliquée au benzylimidazole (5) nous a donné satisfaction (1): le N -benzylscatole (7) a donné avec un rendement de 50% le scatole F=84-85º non abaissé par mélange avec un échantillon authentique.

Nous avons également préparé par débenzylation des déri-

vés N-benzylés correspondants, des indoles portant diverses fonctions: ester, acide, amide, amine, alcool.

Technique utilisée :

On dissout le composé dans l'ammoniac liquide et on ajoute du sodium par petits morceaux; la solution prend diverses teintes qui peuvent aller du rouge au vert et finalement se décolore. On continue d'ajouter du sodium jusqu'à obtention d'une coloration bleue persistante pendant une demie heure, indiquant la présence d'un excès de sodium en solution dans l'ammoniac liquide; on ajoute alors du chlorure d'ammonium en quantité correspondante à celle de sodium ajouté. Après évaporation de l'ammoniac, le résidu est repris par l'eau. S'il s'agit d'un acide, il suffit d'ajouter de l'acide chlorhydrique pour le faire précipiter. Dans le cas des amides,il suffit d'essorer le solide obtenu, qui est purifié par cristallisation. Dans le cas des esters,amines, alcools, on reprend le résidu par l'eau et l'éther, d'où on isole le composé débenzylé.

Les principaux essais ont été faits dans la série de la tryptamine et des méthoxy-5(et 6) tryptamines et sont rassemblés dans le tableau I. Nous avons en outre débenzylé un acide carbazolique et le p-méthoxy-benzyl-1 diméthoxy-5,6 indolyl-3 acétamide, qui nous ont donné des rendements analogues à ceux obtenus avec les autres composés.

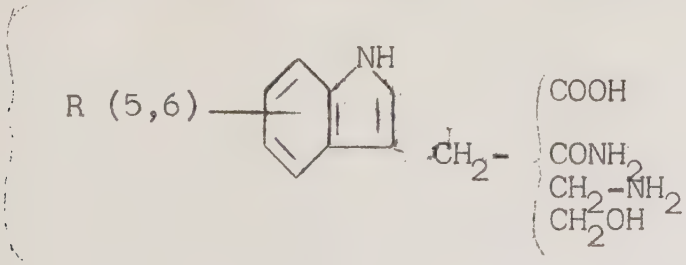
Nous avons constaté que c'est au stade de l'amide que la débenzylation s'effectue le plus facilement. Nous avons opéré,sur des quantités allant de 2 à 5g et souvent en phase hétérogène, le composé passant en solution au cours de la réaction. Des difficultés ont été rencontrées en partant de quantités nettement plus importantes. Il semble que dans certains cas, ces difficultés aient été résolues par addition d'un second solvant avec l'ammoniac:

tétraphydrofuranne, éther.

Nous avons fait les vérifications de structure qui s'imposaient, dans la série de la tryptamine et de la méthoxy-5 tryptamine, en montrant que le point de fusion des acides amines, amides, obtenus par débenzylation, n'était pas abaissé par mélange avec des échantillons authentiques de ces mêmes corps, obtenus à partir des indoles et gramines correspondantes et de structure bien déterminée.

Tableau I :	R		F (ºC) =	Rdt%
Acides:	H.....	COOH	167(x)	83%
	méthoxy-5....	"	148(litt.(8,9) 150)	80
	méthoxy-6....	"	163-165 (x).	85
Amides:	H.....	$CO-NH_2$	150(litt.(12) 151)	90
	méthoxy-5....	"	183 $C_{11}H_{12}O_2N_2$	90
	méthoxy-6....	"	173-4 "	87
Amines:	H.....	CH_2-NH_2	114(litt.(10) 116)	70
	méthoxy-5....	"	119(litt.(13) 120-1)	80
Alcool:	méthoxy-6....	CH_2OH	94-95 (x)	78

(x) Identique à un échantillon authentique.



Application: Cette méthode a été utilisée dans ce laboratoire par Marc Julia et Jean Igolen, pour résoudre un problème d'orientation. La synthèse du type Bischler à partir de la N-benzyl m-anisidine et de γ-bromo-acétylacétate d'éthyle, qui peut conduire au benzyl-1 indolyl-3 acétate d'éthyle portant le groupement méthoxy en 4 ou en 6, a donné par ébullition des réactifs dans l'alcool pendant 66 heures, un seul ester dont le groupement méthoxy est en position 6.

La saponification donne en effet l'acide qui a été débenzylé en acide méthoxy-6 indolyl-3 acétique F=163-165º, non abaissé par mélange avec un échantillon authentique, F=163-164º(11) préparé à partir de méthoxy-6 indole, et présentant une dépression par mélange avec un échantillon authentique d'acide méthoxy-4 indolyl-3 acétique F=172-174º. La débenzylation de l'amide, de l'amine, et de l'alcool a confirmé cette structure.

B / Partie expérimentale : (Tableau II)

I/ Préparations dans la série de l'acide N-benzyl indolyl-3 acétique

1/ester γ-bromo acétyl-acétique (II) : A une solution de 150 g d'acétyl acétate d'éthyle dans 200 cm^3 d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte en agitant 185 g de brome. On laisse douze heures. On jette sur de la glace, on lave et on sèche la solution échèrée. On distille. (70,80)

$Eb_{0,3}$ = 95-98º Poids = 180g Rdt = 75%

2/ester benzyl-1 indolyl-3 acétique (2) (IIIa) : On chauffe à reflux pendant 48 heures dans 250cm^3 d'alcool absolu 86g de N benzyl aniline Ia et 50g d'ester acétyl acétique γ-bromé; L'ester est extrait au benzène, puis distillé.

$Eb_{0,4}$ = 185-190º Poids = 39g. Rdt = 53,5%

3/Acide N-benzyl indolyl-3 acétique (IVa):On saponifie l'ester précédent une heure à chaud par la potasse méthanolique.

Poids=31,2g. Rdt=88% F_{Bz}=148º(2) Flitt(2)=148º

4/N-benzyl-indolyl-3 acétamide (Va) : On fait passer un courant d'ammoniac pendant un quart d'heure dans une solution de 30g. de l'acide précédent, dans 400 cm^3 de chloroforme, dans laquelle on a ajouté 11 g. de chlorocarbonate d'éthyle et 10,1g. de triéthylamine. (72)
On laisse douze heures; La couche chloroformique est lavée au bicarbonate, puis à l'eau; on la sèche. On évapore le solvant, l'amide cristallise. On le recristallise dans l'alcool.

obtenu: 17g d'amide Rdt=57% F=148º9º

Analyse: $C_{17}H_{16}ON_2$ P.M=264,31 Calc.% : C77,25 H6,10 N10,60
Tr. : 77,01 5,96 10,43

5/ N-benzyl tryptamine (VIa):On chauffe à reflux pendant 48 heures, 7g de l'amide précédent, 3g d'aluminohydrure dans 800cm^3 d'éther anhydre; Après traitement habituel avec une solution aqueuse à 20%, de tartrate double de socium et de potassium, on filtre la solution échèrée de l'amine.
On en fait le chlorhydrate, que l'on recristallise dans un mélange alcool-éther.

Poids= 4,2g. Rdt= 56% F= 176° (litt:(109) 179°

Dans la série de l'acide méthoxy-5 indolyl-3 acétique, les acide,amide,amine,qui nous ont été aimablement fournis par Jean Igolen, avaient été préparés de la même façon, par condensation de la (110) N-benzyl paraanisidine (Ib) avec l'ester γ-bromo acétyl-acétique (II).

II/ Débenzylations : (6)

I/ Débenzylations d'acides:

a) acide indolyl-3 acétique (VIIa) Dans un ballon de 500 cm^3 muni d'un agitateur efficace, on introduit 300 cm^3 d'ammoniac, et 2,65g (1/100 de mole) d'acide benzyl-1 indolyl-3 acétique, puis on ajoute du sodium par petits morceaux; la solution se colore en bleu fonçé, puis en jaune, en vert, en rouge orangé et enfin se décolore complètement; on réajoute du sodium, jusqu'à obtention d'une coloration bleue persistante pendant une demie heure. La réaction a nécessité 1g de sodium (théor:0,69g). On ajoute alors du chlorure d'ammonium, en allant au delà de la décoloration. Après

évaporation de l'ammoniac, le résidu est repris par 30 cm^3 d'eau. On acidifie l'acide précipité légèrement rose, on l'essore et on le sèche. On l'obtient parfaitement blanc par recristallisation dans le benzène.

Poids= 1,5g Rdt= 83% F_{Bz}= 167% (litt:(12) 167-8º)

L'acide obtenu ne donne pas de dépression avec un échantillon authentique d'acide indole acétique, préparé à partir de la gramine.

b) acide méthoxy-5 indolyl-3 acétique (VIIb) : A partir de 2,95g d'acide N benzyl correspondant, nous avons obtenu 1,9 g d'acide méthoxy-5 indolyl-3 acétique, que nous avons recristallisé dans le benzène.

F= 148º (litt:(8,9) 150º) Rdt= 80%

c) acide méthoxy-6 tétrahydrocarbazole -4 carboxylique (XI)

1,7g d'acide N-benzyl (X) (F=178º) nous avons obtenu
1g d'acide débenzylé (F=174º) Rdt= 80%

Analyse: C_{14} H_{15} NO_3 P.M=245 Calc.%: C68,55 H6,16 N5,71
Tr : 68,87 5,94 5,88

2/ Débenzylations d'amides :

a) Indolyl-3 acétamide (VIIIa) la technique utilisée est la même que pour les acides. 4g. de Nbenzylindolyl-3 acétamide sont débenzylés dans 200cm^3 d'ammoniac. On a l'amide par simple essorage en ajoutant de l'eau, après avoir éliminé l'ammoniac.

Poids=2,7g Rdt=90%
F=148% (litt:(12) 149-151º) (alc absolu - éther de pet)

Le mélange de l'amide N-benzylé de départ (F=148%) et de l'amide obtenu fond à 132º

b) Méthoxy-5 indolyl-3 acétamide : (VIIIb)
A partir de 3,8g de méthoxy-5 N-benzylindolyl-3 acétamide, (F=156º) nous avons obtenu, 2,6g d'amide débenzylé.

Rdt=90% F=183º (acétate d'éthyle)

Analyse: $C_{11}H_{12}O_2N_2$ M=204 Calc.%: C 64,69 H 5,92 N 13,72
Tr : 64,82 5,99 13,63

c) Diméthoxy-5-6, indolyl-3 acétamide : (XIII)
Nous avons débenzylé 2,5g de N-paraméthoxy benzyl, diméthoxy-5-6, indolyl-3 acétamide (XII) F=163º(110) et nous avons obtenu 1,6g d'amide débenzylé, F=178º(alcool) Rdt=90%

Analyse: $C_{12}H_{14}N_2O_3$ P.M=234 Calc.%: C 61,52 H 6,02 N 11,96
Tr. : 61,60 6,04 11,68

3/ Débenzylations d'amines :

a) Tryptamine(IXa): Nous avons débenzylé le chlorhydrate de N-benzyl tryptamine (F=176º) 4g. qui par action du sodium dans l'ammoniac liquide nous a donné la tryptamine.

Poids=1,6g Rdt=70% F=114º (litt:(10) 116º)

b) Méthoxy-5 tryptamine (IXb): A partir de 4g de chlorhydrate de N-benzyl méthoxy-5 tryptamine, (F=155º) nous avons obtenu, 1,8g. d'amine cristallisée.

F=118º(13) (litt: 119-121º) Rdt= 80%

III/ Vérifications de structure :

A partir d'échantillons authentiques, d'acide indolyl-3 acétiques et d'acide méthoxy-5 indolyl-3 acétique, obtenus à partir des indoles correspondants, par la méthode qui utilise le passage par la gramine et le nitrile, nous avons préparé les amides et amines correspondants.

1/ Dans la série de l'acide indolyl-3 acétique :

a) Indolyl-3 acétamide: suivant la technique de Boissonas (72)

Acide indolyl-3 acétique : 5g.
chloroforme : 80 cm^3
Triéthylamine : 2,6g.
Chloroformiate d'éthyle : 1,8g.

On fait passer pendant un quart d'heure un courant d'ammoniac dans la solution, on laisse douze heures. On obtient 2,7g. d'amide, après traitement habituel.

Rdt: 54% F= 147º (12)

Le produit débenzylé fondait à 148º
Le mélange fond à 147-148º

b) Tryptamine : 2g d'indolyl-3 acétamide sont réduits par 2g. d'aluminohydrure de lithium dans 400 cm^3 d'éther anhydre.

L'amine obtenue est distillée.

F= 117º
Produit débenzylé F= 114º
Point de fusion du mélange F= 116º

2/ Dans la série de l'acide méthoxy-5 indolyl-3 acétique :

a) Méthoxy-5 indolyl-3 acétamide : On fait passer un courant d'ammoniac dans une solution de 5g. d'acide méthoxy-5

Indolyl-3 acétique, 2,5g. de triéthylamine, 1,8g de chloroformiate d'éthyle dans 70 cm^3 de chloroforme. Après traitement habituel, on obtient l'amide.

F=181º

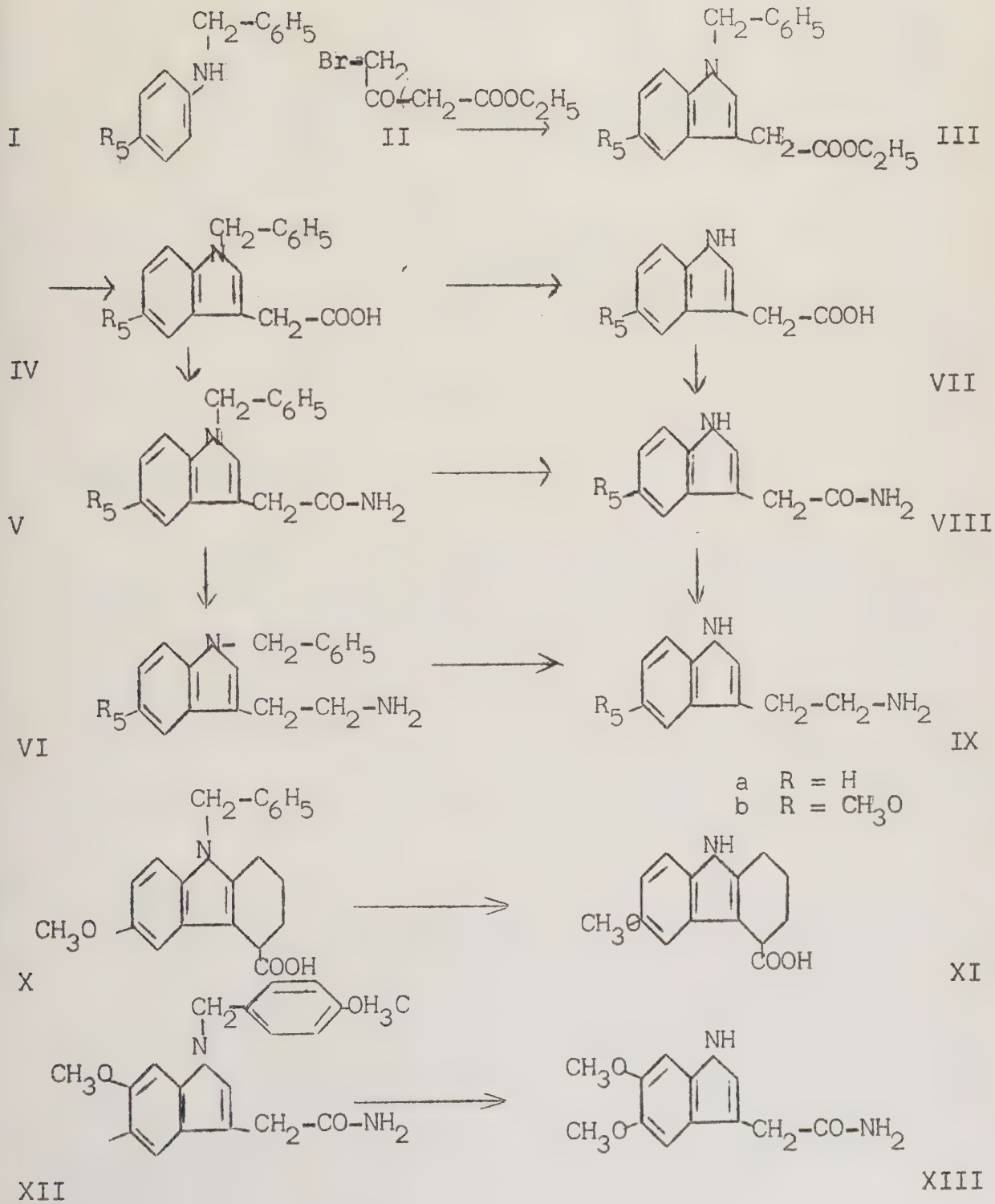
le produit débenzylé fondait à 183º

le mélange des deux produits fond à 182º

b) Méthoxy-5 tryptamine: de la même façon que précédemment, é,5g. d'amide sont réduits, pour donner l'amine correspondante F=119º

Ce produit ne donne pas de dépression avec celui obtenu par débenzylation.

Tableau II



C H A P I T R E II

Préparation de quelques tryptamines non substituées sur l'azote indolique dans les séries de :

A/ L'indole.
B/ Du méthoxy-5 indole
C/ Du méthoxy-6 indole.

Partie Théorique :

La synthèse des composés indoliques ayant un groupement méthoxy en position 5 a été très largement étudiée dans la littérature. Nous rappellerons brièvement les principales méthodes d'accès à ces composés. La synthèse des composés ayant un méthoxy en position 6 est beaucoup moins connue et les résultats publiés à ce sujet sont souvent contradictoires, quant à la structure. Nous étudierons d'un peu plus près la préparation de ces composés.

thodes générales :

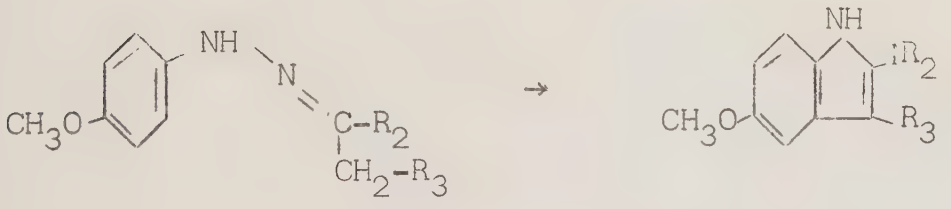
1/ Cyclisation du type Bischler: Nous avons vu précédemment que la synthèse du type Bischler(2,3) permet de préparer des tryptamines N-benzylées ayant un méthoxy en position 5 ou 6, et que, par action du sodium, au sein de l'ammoniac liquide, on pouvait éliminer le groupement benzyle (1), pour obtenir les corps qui nous intéressent à savoir des amines sans substituant sur l'azote indolique.

2/ Cyclisation du type Fischer : (14,15) par condensation d'une méthoxy phénylhydrazine avec une cétone ou d'une méthoxy aniline diazotée avec un β-céto-ester (variante de Japp-Klingemann) on obtient une phénylhydrazone qui dans certains peut être cyclisée en un composé indolique.

Nous distinguerons deux cas :

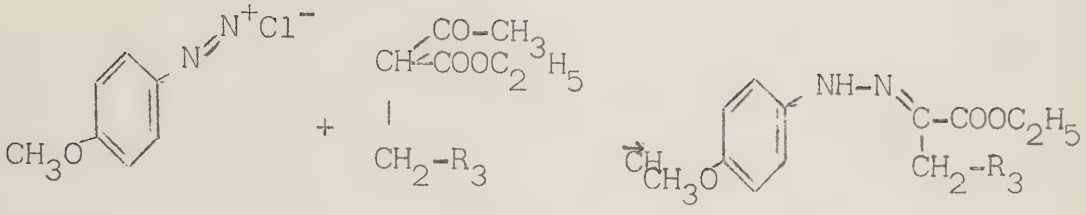
a) Cyclisation d'une p-méthoxy phénylhydrazone.

Cette cyclisation a été utilisée dans de nombreux cas avec succès; elle se fait sans aucune ambiguité de structure et donne naissance à un composé ayant un groupement méthoxy en position 5, selon le schéma :



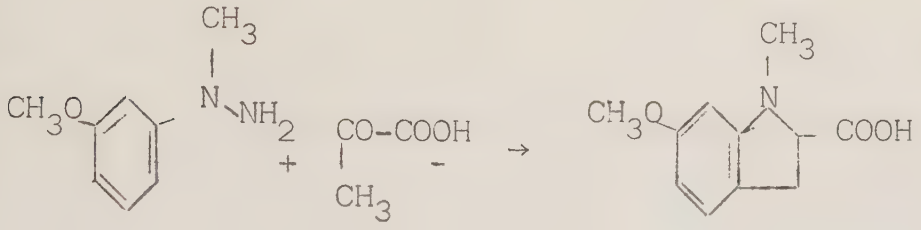
Sletzinger (16) et Shaw (17), ont préparé un grand nombre de méthoxy-5 tryptamines par ce procédé. Par exemple, la réaction du lévulate de méthyle avec la paraméthoxy-phénylhydrazine donne un rendement de 80% en acide méthyl-2 méthoxy-5 indolyl-3 acétique, après cyclisation de la phénylhydrazone obtenue et saponification de l'ester formé.

La phénylhydrazone peut être préparée de façon détournée en condensant le diazoïque de la paraanisidine avec un β céto-ester. C'est la réaction de Japp-Klingemann (18) fréquemment utilisée et qui permet de préparer le méthoxy-5 indole avec un rendement de près de 50% à partir de la paraanisidine.



b) Cyclisation d'une m-méthoxy phénylhydrazone :

La cyclisation d'un tel corps peut à priori conduire à deux isomères, suivant le schéma I;



Par condensation de la m-méthoxy méthyl phénylhydrazine, avec l'acide pyruvique, Perkin (19) obtient avec un rendement très faible l'acide méthoxy-6 méthyl-1 indole-2 carboxylique.

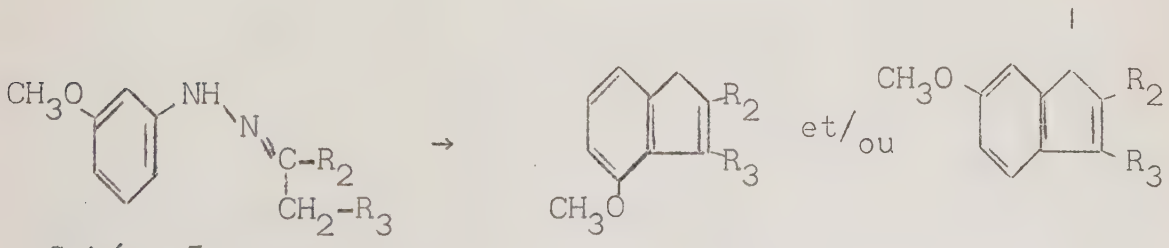
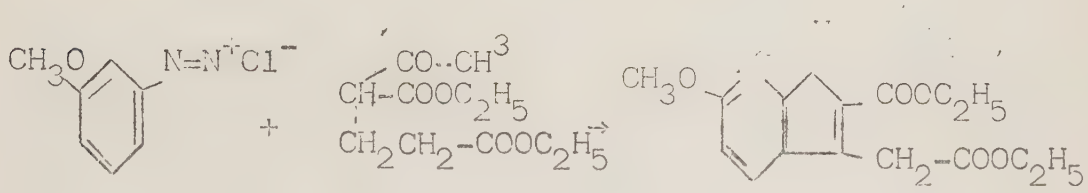


Schéma I

A partir de la m-méthoxy-phénylhydrazine, Perkin (20,21) avec l'acide α-céto-glutarique et Mentzer (22) avec la p-méthoxy

propiophénone, obtiennent des dérivés du méthoxy-6 indole, de structure vérifiée.

On peut aussi utiliser la réaction de Japp-Klingemann: la réaction a été faite avec la m-anisidine qui est condensée sous forme de diazoïque avec l'acétylglutarate d'éthyle. (11) Le composé obtenu est un dérivé du méthoxy-6 indole. (Rdt:32%)



Le problème a été repris par Ockenden (23) qui a constaté que le plus souvent, la cyclisation de ces m-méthoxy-phényl hydrazones conduit à des résines difficilement traitables; cependant avec la méthyl-éthyl-cétone et la désoxybenzoïne, la cyclisation conduit à des produits isolables; dans le premier cas, un seul diméthyl-2.3 indole fut isolé, mais l'existence de deux isomères démontrée (deux picrates de points de fusion différents ayant été obtenus à partir du produit brut), mais on n'a pu déterminer si le groupement méthoxy était en 4 ou en 6, l'essai de détermination de structure par oxydation ayant conduit à des huiles et résines intraitables; dans le cas de la désoxybenzoïne, un seul diphényl-2,3 indole fut isolé, mais de structure également non déterminée.

On peut seulement dire que la formation d'un composé ayant un méthoxy en position 6 semble être favorisée puisque dans le cas où la vérification a pu être faite, c'est un composé

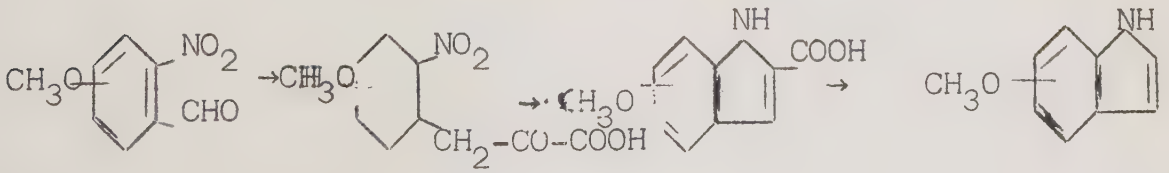
6 qu'on identifie, ce qui n'exclue pas la possibilité de formation d'un composé 4 en faible proportion par rapport au composé 6. Les résultats publiés à ce sujet sont souvent contradictoires, comme celà a été le cas avec les métahydroxy phénylhydrazones, (24) certains prétendant avoir obtenu le composé 6, les autres le composé 4.

La cyclisation qui n'est pas toujours possible ne peut donc pas s'interprêter par une orientation systématique par le groupement méthoxy. Dans le cas où elle a lieu, l'orientation semble plutôt être déterminée par la nature de la phénylhydrazone elle-même (encombrement stérique).

Nous avons essayé d'employer la réaction de Japp-Klingemann pour fabriquer du méthoxy-6 indole à partir de métaanisidine et de monométhyl acétyl acétate d'éthyle. L'essai que nous avons fait ne nous a pas permis d'identifier les produits formés. Il nous a donc fallu chercher d'autres méthodes de synthèse.

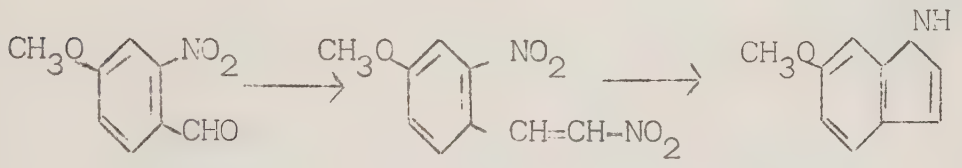
Parmi les autres méthodes qui permettent d'atteindre les composés indoliques ayant un méthoxy en 5 ou en 6, il faut citer :

1/ La méthode de Reissert (25,26,27,28) Cette méthode utilise la condensation du nitro-2 méthoxy-4 (ou 5) toluène en présence d'éthylate de potassium, suivant le schéma :



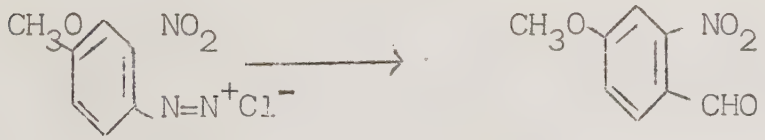
On peut obtenir ainsi le méthoxy-5 ou 6 indole. Cette méthode est assez longue et les rendements ne sont pas toujours excellents, surtout en ce qui conserne la préparation du méthoxy-6 indole. Ceci nous a amené à rechercher de nouvelles méthodes pour la préparation de ce composé.

2/ Méthodes particulières: Ces méthodes utilisent comme intermédiaire la nitro-2 méthoxy-4 benzaldéhyde qui après condensation avec le nitrométhane et cyclisation donne le méthoxy-6 indole.



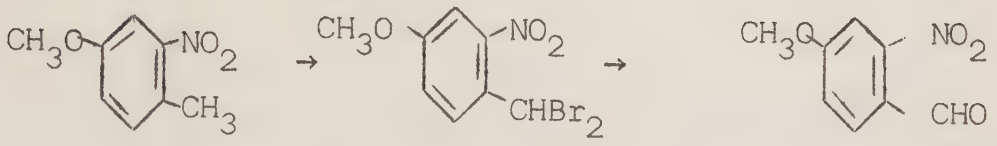
L'aldéhyde peut être préparé par différentes méthodes:

a- L'une de ces méthodes, décrite pas Woodward, (31) part de la nitro-2 méthoxy-4 aniline qui donne l'aldéhyde cherché par condensation avec la formaldoxime.



b- Récemment, cet aldéhyde a été préparé par des auteurs russes (32), par hydrolyse du composé du dibromé obtenu par

réaction du nitro-2 méthoxy-4 toluène avec le N-bromo-succinimide, suivant la réaction :



Cette dernière méthode semble très prometteuse: les rendements sont bons et elle est rapide, alors que le premier stade de la méthode de Woodward est long.

Nous avons donc passé rapidement en revue les principales méthodes d'accès à des composés indoliques ayant un groupement méthoxy en 5 ou en 6. Nous allons préciser parmi ces méthodes celles que nous avons utilisées en foction de leur rapidité et de leur possibilité d'extension à une assez grande échelle.

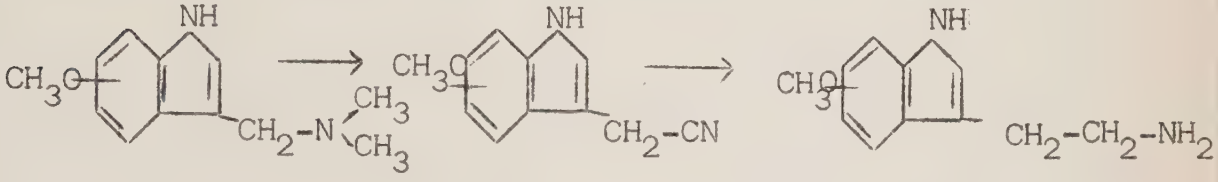
Méthode utilisée :

La méthode qui nous a semblé la plus simple pour préparer les tryptamines envisagées est celle qui opère en deux stades:d'abord synthèse de l'indole puis alcoylation.
Les méthodes qui permettraient d'opérer en une seule étape type réaction de Fischer, donnent naissance à des composés différents de ceux que nous cherchons, puisque substitués en 1 ou en 2 et que ces groupements sont en général non éliminables ou difficilement.

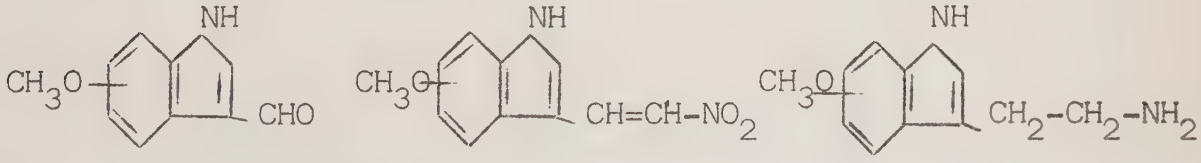
La préparation des amines à partir des indoles obtenus au

cours de la première étape, peut se faire :

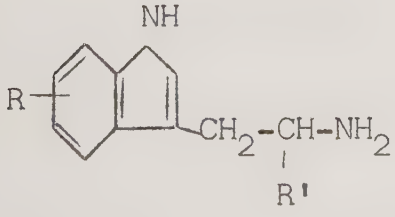
-par la méthode qui utilise le passage par la gramine et le nitrile, méthode fréquemment utilisée par Stoll. (28)



-ou par la méthode mise au point par Onda (29) et utilisée par Young, (30) et qui consiste à passer par l'intermédiaire du formyl-3 indole et le nitrostyrène correspondant, lequel est réduit pour donner l'amine.



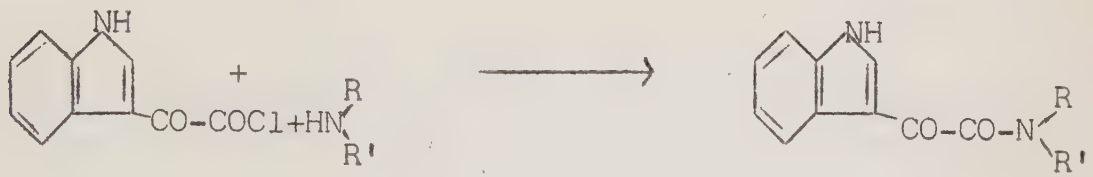
Cette méthode est surtout intéressante pour préparer des amines primaires du type général :



Nous avons préféré utiliser la méthode qui consiste à faire agir le chlorure d'oxalyle sur l'indole et qui va nous intéresser maintenant.

Préparation d'amines indoliques par l'intermédiaire des glyoxylamides :

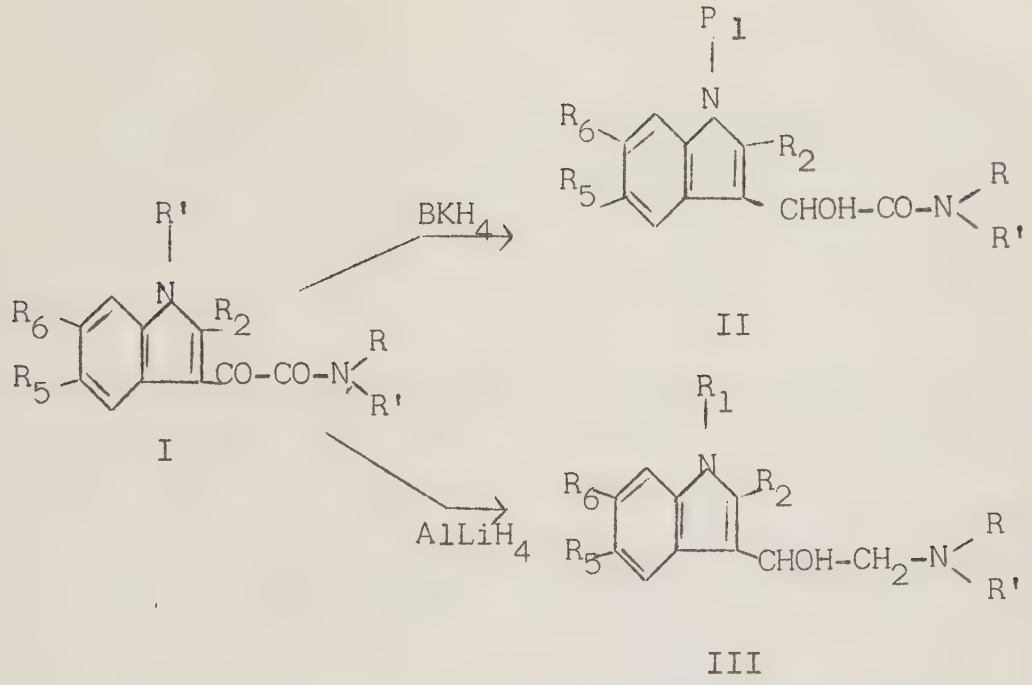
Guia..(33) fut le premier à étudier l'action du chlorure d'oxalyle sur divers hétérocycles dont l'indole, il pensa avoir alors obtenu le chlorure d'indolyl-2 glyoxylyle. En réalité, il s'agit d'une substitution en position 3. Le composé obtenu réagit très facilement avec l'ammoniaque et les amines primaires et secondaires, pour donner des glyoxylamides qui peuvent être réduits en amines.



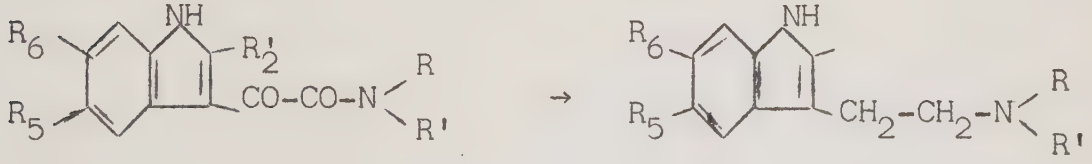
La préparation et la réduction d'un grand nombre de glyoxylamides ont été étudiés par Speeter et Anthony (34). Ces auteurs ont d'abord étudié les composés du type I (35) où R_1 représente un groupe alkyle ou aryle différent de l'hydrogène. La réduction de ces composés peut conduire suivant l'agent réducteur utilisé à des corps différents:

-avec le borohydrure de potassium, le composé formé est du type II comme l'a montré Ames (38).

-avec l'hydrure double d'aluminium et de lithium, on obtient des hydroxy-1' amino-2' éthyl-3 indoles III. (36)



On obtient les composés du type III, seulement dans le cas des glyoxylamides substitués sur l'azote indolique. Dans le cas des composés du type IV, en utilisant l'aluminohydrure de lithium la réduction est complète et conduit à des 3(2-amino-éthyl) indoles du type V. (37)



Cependant, certains auteurs prétendent avoir obtenu la méthyl-1 tryptamine par réduction directe du méthyl-1 indolyl-3 glyoxylamide: ces auteurs ont échoué d'ailleurs en remplaçant le groupement méthyle par un reste dialkyle amino éthyle.

Conditions de réaction:

1/ La condensation d'un indole avec le chlorure d'oxalyle se fait dans l'éther vers 25º, le temps de réaction étant de trente minutes à quelques heures suivant les indoles étudiés, d'autres solvants ont été utilisés tels que le benzène, le dioxanne à des températures variant entre 0 et 100º.

2/ La réaction avec Les amines se fait en général dans l'eau ou dans l'éther entre 0º et 20º; cependant, il est quelquefois nécessaire de tiédir pour achever la réaction.

3/ La réduction des glyoxylamides se fait par l'aluminohydrure à reflux dans le tétrahydrofuranne ou l' éther pendant 2 à 12 heures.

Les rendements pour ces diverses opérations sont en général bons :

-90% pour l'action du chlorure d'oxalyle et la condensation avec les amines.

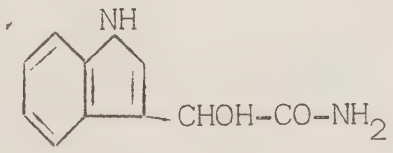
-80 à 90% pour la réduction.

Les amines secondaires et tertiaires ont été en général facilement obtenues par ce procédé avec les rendements indiqués ci-dessus. Quelques difficultés ont été rencontrées pour la réduction des glyoxylamides conduisant à des amines primaires.

Anthony et Speeter (37) obtiennent seulement un rendement de 35% dans la réduction de l'indolyl-3 glyoxylamide, conduisant à la tryptamine. Ames préfère préparer les amines primaires par débenzylation des amines débenzylées correspondantes par l'hydrogène en présence de catalyseur (Pd/C).

Le problème de la réduction de ces glyoxylamides primaires a été repris par d'autres auteurs (40) qui ont utilisé des proportions allant jusqu'à 10/1 d'aluminohydrure et de glyoxyl amide.

Ils ont trouvé que dans le dioxanne, le rendement pouvait être porté à 65%, avec seulement des traces du sous-produit VI, probablement intermédiaire dans la formation de la tryptamine; ce sous-produit est présent également dans la réduction dans le T.H.F. dans la proportion de 11% .



Ce cas est assez exceptionnel et en ce qui concerne notre travail, les conditions générales nous ont donné satisfaction. Nous allons décrire brièvement les méthodes que nous avons utilisées, pour l'obtention des indoles et pour leur transformation en amines.

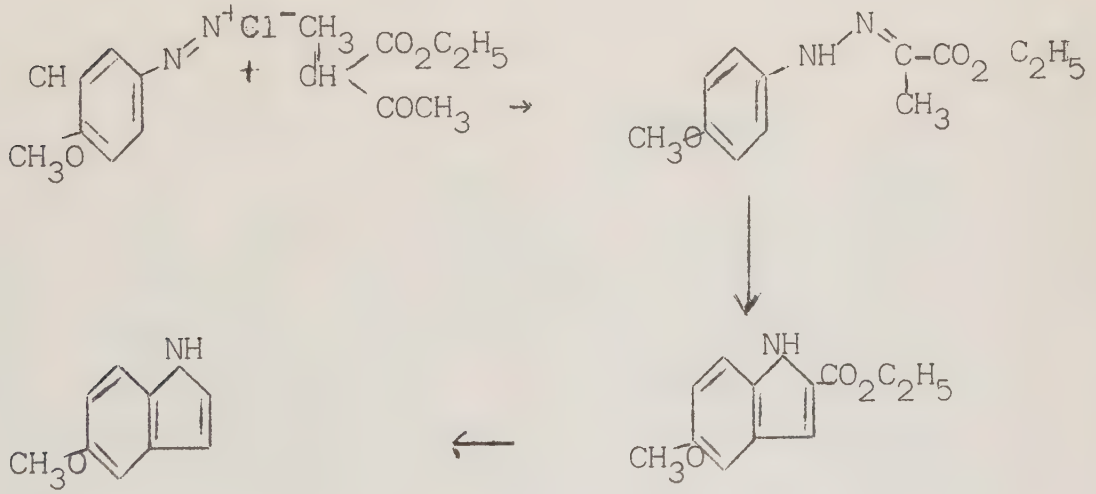
Synthèse des méthoxy-5 et 6 tryptamines :

a/ Obtention des indoles: le méthoxy-5 indole a été préparé par la réaction de Japp-Klingemann entre le monomèthylacétylacétate d'éthyle et la p-anisidine (42), nous avons choisi cette méthode pour sa rapidité et sa simplicité; elle nous a permis de préparer cet indole en quantité importante. N'ayant pu appliquer cette méthode pour préparer le méthoxy-6 indole, nous avons du utiliser la méthode décrite par Woodward et mentionnée précédemment.

b/ Alcoylation: nous avons eu recours à la méthode au chlorure d'oxalyle étudiée ci-dessus.

Méthoxy-5 indole: (42,43)

On condense le diazoïque de la paraanisidine avec le monométhyl-acétylacétate d'éthyle dans un mélange eau-alcool, saturé d'acétate de sodium. La phénylhydrazone obtenue est cyclisée dans l'alcool saturé de gaz chlorhydrique. Nous avons obtenu l'ester avec un rendement de 45%.
Celui-ci est saponifié avec un rendement de 95%, puis décarboxylé, par chauffage à 230°, sans solvant ou dans la quinoléine, à la même température, en présence de poudre de cuivre et d'acétate de cuivre. (Rdt:75 à 80%)

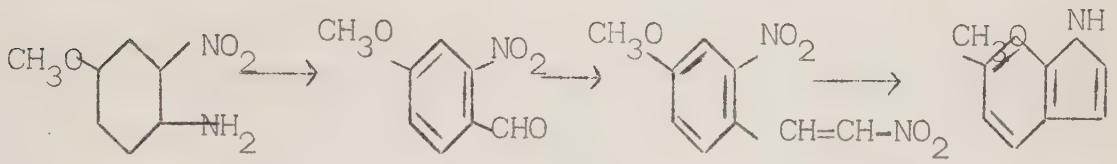


En une seule opération, nous avons pu préparer près de cent grammes de cet indole, facilement distillable et se conservant parfaitement.

Méthoxy-6 indole: (31)

La nitro-2 méthoxy-4 benzaldéhyde a été préparée par réaction à 0º du diazoïque de la nitro-2 méthoxy-4 aniline VII avec la

formaldoxime. Le composé formé VIII est isolé sous forme d'oxime; après destruction de celle-ci par l'acide chlorhydrique, l'aldéhyde est entrainé à la vapeur; cette opération est très longue et a nécessité à chaque opération l'entrainement de 70 à 80 litres d'eau pour 100g. d'aldéhyde. Nous n'avons eu pour cette opération qu'un rendement de 40%. Nous avons préparé environ 400g. de cet aldéhyde.



VII VIII IX X

La condensation de cet aldéhyde avec le nitrométhane s'est faite avec un rendement de 75%, à reflux pendant 2 heures dans l'acide acétique en présence d'acétate d'ammonium; le nitrostyrène obtenu IX, a été cyclisé en méthoxy-6 indole X, par hydrogénation sous 30kg. de pression sans l'acétate d'éthyle en présence de catalyseur (Pd/C). Le rendement a été de l'ordre de 60% Nous avons ainsi préparé 120g de méthoxy-6 indole que nous avons purifié par distillation, mais dont la conservation s'est avérée difficile.

Le chlorure d'oxalyle a réagi facilement avec ces indoles et le produit de la réaction condensé avec :

-des amines secondaires:diméthyl-,diéthyl-,dipropyl-,diisopropyl-, dibuty-, amines.

-des amines primaires:méthyl-,éthyl-,propyl-,isopropyl-,butyl-, amines.

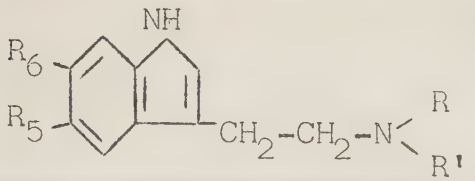
-des amines hétérocycliques:morpholine,pyrrolidine,pipéridine.

Les rendements obtenus dans chaque cas ont été de l'ordre de 80 à 90%.

Les glyoxylamides formés ont été réduits par l'hydrure double d'aluminium et de lithium par reflux dans le tétrahydrofuranne, pendant douze heures. Les amines formées ont été purifiées par distillation et identifiées sous forme de chlorhydrates. Ce sont ces sels qui ont servi à leur étude physiologique (Tableau III); ils sont bien cristallisés et se conservent parfaitement; dans le cas de la tryptamine elle-même, (nºCT:4370), de la diméthyltryptamine (nºCT:4371), et de la méthoxy-5 tryptamine (nºCT:4125), nous avons donné en pharmacologie les bases, elles-mêmes qui étaient bien cristallisées, l'obtension et la conservation des chlorhydrates de ces amines s'étant avérés difficiles :

Nous avons également préparé les méthoxy-6 diméthyl et diéthyl- tryptamines qui ne figurent pas dans notre tableau, ces corps ayant été donnés auparavant en pharmacologie par Marc Julia et Jean Igolen.

Tableau III Tryptamines données en physiologie



Nº	R_5	R_6	R	R'	nº CT
XXIIIa	H	H	H	H	4370
	"	"	CH_3	CH_3	4371
	"	"	C_2H_5	C_2H_5	4372
XXIIIb	CH_3O	H	H	H	4125
	"	"	CH_3	CH_3	4334
	"	"	C_2H_5	C_2H_5	4335
	"	"	C_3H_7	C_3H_7	4382
	"	"	$-CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	4383
	"	"	C_4H_9	C_4H_9	4384
	"	"	$-CH_2-CH_2$ / $-CH_2-CH_2$		4436
	"	"	$-CH_2-CH_2$ / $-CH_2-CH_2$ > O		4437
	"	"	$-CH_2-CH_2$ / $-CH_2-CH_2$ > CH_2		4438
	"	"	H	CH_3	4406
	"	"	H	C_2H_5	4407
	"	"	"	C_3H_7	4408
	"	"	"	$-CH(CH_3)_2$	4409
	"	"	"	C_4H_9	4410
XXIIIc	H	CH_3O	C_3H_7	C_3H_7	4411
	"	"	$CH(CH_3)_2$	$CH(CH_3)_2$	4412
	"	"	C_4H_9	C_4H_9	4413
	"	"	$-CH_2-CH_2$ / $-CH_2-CH_2$		4439
	"	"	$-CH_2-CH_2$ / $-CH_2-CH_2$ > CH_2		4440
	"	"	H	CH_3	4414
	"	"	"	C_2H_5	4415

Partie expérimentale (Tableau IV,V)

Préparation de quelques tryptamines :

A/ Chlorure d'oxalyle :

a) acide oxalique anhydre (86): - 500g. d'acide oxalique commercial (à $2H_2O$, sont introduits dans un ballon de 2 litres, contenant 800cm^3 de tétrochlorure de carbone; on chauffe à reflux pendant 24 heures environ; l'acide est deshydraté par entrainement de l'eau avec le tétrachlorure de carbone; l'eau est éliminée dans un séparateur et le tétrochlorure de carbone renvoyé dans le ballon; l'acide est filtré et sèché :

Poids=318g Rdt=89% F=188º (litt.189º)

b) chlorure d'oxalyle (85): - on mélange intimement dans un ballon de 1 litre, 180g. d'acide oxalique anhydre et 800g. de pentachlorure de phosphore; le ballon est surmonté d'un réfrigérant et refroidi au bain de glace pendant les premières heures de la réaction. On laisse deux jours en contact, temps pendant lequel le mélange se liquéfie complètement; on distille soigneusement deux fois.

obtenu:115g. Rdt=45% Eb_{760}=64º

B/ Préparation de tryptamines:

a) chlorure d'indolyl-3 glyoxylyle:
A une solution refroidie de 40g. d'indole dans 600cm^3 d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte en agitant 45g. de chlorure d'oxalyle dans 60cm^3 d'éther anhydre; on continue d'agiter une demie heure après la fin de l'addition. Le précipité jaune pâle

obtenu est filtré et lavé à l'éther.

Poids: 68g. Rdt=90% F=137º (litt.(40) 136-8º)

b) amino-2' éthyl-3 indole (tryptamine): (XXIIIa R=R'=H)
base: 4370 CT

1)Indolyl-3 glyoxylamide: On fait passer un courant d'ammoniac pendant une heure dans une suspension agitée de 8g. du composé précédent;le composé obtenu (XXIIa) est filtré,lavé à l'eau et sèché.

Poids=6,7g. Rdt=90% F=248º (litt(71)249-52º)

2)réduction: 6g. du composé précédent sont ajoutés progressivement à une suspension agitée de 8g. d'alumino hydrure dans 400cm^3 de tétrahydrofuraune (T.H.F.); le mélange est chauffé à reflux pendant 48 heures. On ajoute alors en refroidissant une solution à 20% de tartrate double de sodium et de potassium, jusqu'à cessation d'effervescence. On filtre la solution obtenue. Après élimination du T.H.F., par chauffage sous vide, le résidu est extrait à l'acide chlorhydrique, puis après alcalinification réextrait à l'éther. La solution échèrée est lavée et sèchée.
On distille l'amine dans un tube à boules.

Poids=1,85g. Rdt=36% F= 114-5º (litt(40) 115-6º)

c) diméthylamino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIa R=R'=CH_3)
Base : 4371CT

1)Indolyl-3 N,N-diméthylglyoxylamide: (XXIIa) 4357CT
40g. de chlorure d'indolyl-3 glyoxylyle ont permis d'obtenir par réaction avec la diméthylamine en solution aqueuse 35g du glyoxylamide ci-dessus nommé.

Rdt=85% F=157º (litt(36) 159-160º)

2)réduction: 20g du composé précédent ont été réduits dans un ballon de 1 litre, par 12g. d'aluminohydrure dans 700cm^3 de tétrahydrofuranne; le mélange est chauffé 12 heures à reflux. Après traitement habituel, on obtient l'amine, qu'on purifie par distillation.

Poids=14g Rdt=81% F=46º (litt.(36,79)=47-9º)

d) diéthylamino-2' éthyl-3 indole: (XXLLLa R=R'=C_2H_5)
Hcl: 4372CT

1)Indolyl-3 N,N-diéthyl glyoxylamide: (XXIIa) 4358CT
On opère comme indiqué précédemment; à partir de 40g de chlorure d'indolyl-3 glyoxylyle, on obtient par réaction avec la diéthylamine 38g de glyoxylamide.

Rdt=81% F=171º (litt.78=171-2º)

2)réduction: 20g du glyoxylamide précédent permettent d'obtenir 13g5 d'amine distillée

Rdt=76% F=87º (litt.(78)=85-88º)

Préparation de quelques méthoxy-5 tryptamines

A/ Préparation du méthoxy-5 indole: (XVIIb)

a) Monométhyl acétylacétate d'éthyle: (XIV) (73)

On dissout en refroidissant 520g d'acétylacétate d'éthyle dans une solution de potasse à 20% (1200g); on ajoute du sulfate de méthyle (500g) de façon à maintenir la température au dessous de 40º, après la fin de l'addition, on laisse une demie heure à 35-40º, on décante la couche organique, on sèche sur sulfate de soude et on distille.

Poids= 460g Rdt= 80% $Eb_{0,5}$=70-72º

b) Acide méthoxy-5 indolyl-2 carboxylique: (XVI) (41) (74)

Dans un ballon de 5 litres, on introduit 1700g de glace, ($200cm^3$) d'eau et 317g de chlorhydrate de paraanisidine, 620 cc d'acide chlorhydrique concentré. On ajoute à 0º en dessous de la surface 147g de nitrite de sodium dissous dans 320 cc d'eau. On agite une heure, puis on ajoute du charbon. On filtre. Le filtrat est ajouté en une fois à une suspension agitée de monométhyl acétylacétate d'éthyle (320g), acétate de sodium (1640g), glace (1400g) dans 3 litres d'éthanol. Le mélange est agité 2 heures à 0º, puis réchauffé à la température ordinaire en deux heures. Le mélange est extrait au benzène (3 à 4 litres), lavé à l'eau, séché. On chasse le benzène. L'huile est dissoute dans $350cm^3$ d'éthanol à 0º. A la solution agitée, on ajoute rapidement, 1 litre d'éthanol saturé de gaz chlorhydrique. On tiédit pour déclencher la réaction. Un solide se sépare. On agite encore une heure. Après refroidissement dans la glace, le produit est filtré, lavé avec un mélange glace-éthanol, puis à l'eau chaude. On obtient l'ester sous forme d'un solide jaune-orange

Poids=186g Rdt=45% F=154º(litt:156-158º)

L'ester est saponifié dans la potasse méthanolique. L'acide peu soluble précipite; on l'essore, on le sèche.

Poids=150g Rdt=95% F=196º(litt:(25)=198º)

c) Méthoxy-5 indole: (XVIIb) la décarboxylation a été faite.
1) sans solvant (25): on chauffe dans un tube à boules 19g d'acide à 230º, jusqu'à fin de dégagement gazeux, on distille aussitôt l'indole qui se prend en masse.

Poids=10,8g Rdt=73% $Eb_{0,2}$=125-130º (25) F=57º(litt=57º)(75)

2) dans la quinoléine(41): on chauffe 70g d'acide(XVI),150cm^3 de quinoléine, 8g d'acétate de cuivre et 4g de poudre de cuivre à reflux pendant trois heures. On extrait à l'éther; on lave à l'acide chlorhydrique 2 N, 4 fois, puis à l'eau; On sèche et on distille.

Poids=38g Rdt=72% F=57º

Un autre essai, sur 65g d'acide a donné 42g d'indole distillé (Rdt=84%)

B/ Préparation de méthoxy-5 tryptamines:

-Chlorure de méthoxy-5 indolyl-3 glyoxylyle: (XXIb)

A une solution refroidie à 0º de 50g d'indole dans 600cm^3 d'éther anhydre, on ajoute goutte a goutte une solution de 55g de chlorure d'oxalyle dans 60cm^3 d'éther. Après une heure d'agitation, le précipité obtenu est filtré, lavé à l'éther et séché.(36,37)

Poids=85g Rdt=90%

Le chlorure obtenu est combiné à diverses amines, secondaires, primaires, aliphatiques et héteroxycliques.

1/ méthoxy-5 diméthylamino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIb R=R'=CH_3)
Hcl: 4324CT

12g de chlorure de méthoxy-5, indolyl-3 glyoxylyle, sont agités à 0º, avec 10cm^3 d'une solution aqueuse à 40% de diméthylamine, en solution dans 200cm^3 d'eau glacée. Après 4 heures d'agitation sont obtenus 10,5g de méthoxy-5 indolyl-3 N,N diméthyl glyoxylamide (XXIIb R=R'=CH_3)

Rdt=87% F=221º (litt:(75) F=223º)

L'amide est réduit dans 350cm^3 de T.H.F. anhydre, par 6g d'aluminohydrure, par chauffage pendant douze heures.
La solution est alors traitée par une solution de tartrate double de sodium et de potassium à 20%, jusqu'à cessation d'effervescence. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient l'amine, qu'on distille.

obtenu= 7,6g Rdt=81% F(chlorhydrate)=146º(litt:(75)=145-146º)

Dans tout ce qui suivra, nous ne répèterons pas la technique opératoire qui est rigoureusement la même.

2/ méthoxy-5 diéthylamino-2 éthyl-3 indole (XXIIIb R=R'=C_2H_5)
Hcl: 4334CT

14g de chlorure de méthoxy-5 indolyl-3 glyoxylyle fournissent 13g de méthoxy-5 indolyl-3 N,N diéthyl glyoxylamide, par réaction avec la diéthylamine:

Rdt=80,5% F=160º (alcool)

Analyse: $C_{15}H_{18}O_3N_2$ P.M.=274 Calc%: C 65,67 H 6,61 N 10,21
Tr : 65,50 6,50 10,43

La réduction de l'amide précédent permet d'obtenir 8,3g d'amine

distillée (XXIIIb R=R'=C_2H_5) Rdt=74%
Cette amine fut identifiée sous forme de chlorhydrate
F=190-1º (alcool-éther)

Analyse: $C_{15}H_{23}ON_2Cl$ P.M.=283 Calc.%: C 63,70 H 8,20 N 9,90
Tr : 63,70 8,00 10,19

3/ méthoxy-5 dipropyl amino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIb R=R'=C_3H_7)
Hcl : 4382CT

a)méthoxy-5 indolyl-3 N,N-dipropyl glyoxylamide:
Par réaction, avec la dipropylamine, on obtient à partir de 5g de chlorure de méthoxy-5 indolyl-3 glyoxylyle, 5,8g de l'amide ci-dessus nommé:

Rdt=91% F=150º (alcool-eau)

Analyse: $C_{17}H_{22}O_3N_2$ P.M.=302,36 Calc.%: C 67,52 H 7,33
Tr : 67,39 7,00

b)réduction: 5g du glyoxylamide précédent, nous ont donné 3,9g d'amine distillée, identifiée sous forme de chlorhydrate.

Rdt=86% F=188º (alcool-éther)

Analyse: $C_{17}H_{27}ON_2Cl$ P.M.=311 Calc.%: C 65,65 H 8,77 N 8,98
Tr : 65,88 8,97 8,81

4/ méthoxy-5 diisopropyl amino-2' éthyl-3 indole (XXIIIb R=R'$CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$
Hcl : 4383CT

a)méthoxy-5 indolyl-3 N,N' diisopropyl glyoxylamide: XXIIb

chlorure=5g obtenu=4,8g Rdt=75,5%
F=225º (alcool-eau)

Analyse: $C_{17}H_{22}O_3N_2$ P.M=302,36 Calc.%: C 67,52 H 7,33
Tr : 67,75 7,41

b)réduction: 4,5g de glyoxylamide donnent 3,6g d'amine distillée identifiée sous forme de chlorhydrate.

F=180-1º (alcool-éther) Rdt=88%

Analyse: $C_{17}H_{27}ON_2cl$ P.M.=311 Calc.%: C 65·65 H 8,77
Tr : 65,55 8,61

5/ méthoxy-5 dibutyl amino-2'éthyl-3 indole (XXIIIb R=R'=C_4H_9)
Hcl: 4384CT

a)méthoxy-5 indolyl-3 N,N-dibutyl glyoxylamide: (XXIIb)

chlorure=5g obtenu=6,5g F=91º(alcool-eau) Rdt=94%

Analyse: $C_{19}H_{26}O_3N_2$ P.M.=330,4 Calc.%: C 69,06 H 7,93
Tr : 69,19 7,88

b)réduction:la réduction de 6g de glyoxylamide permet d'obtenir 4,7g d'amine distillée, chlorhydrate:

F=189º (alcool-éther) Rdt=89%

Analyse: $C_{19}H_{31}ON_2cl$ P.M.=325 Calc.%: C 67,31 H 9,23 N,8,26
Tr : 67,57 9,16 8,07

6/ méthoxy-5 pyrrolidino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIb-$N\begin{matrix}R\\R'\end{matrix}$=-$N\begin{matrix}CH_2-CH_2\\CH_2-CH_2\end{matrix}$

Hcl: 4436CT

a)méthoxy-5 indolyl-3 N-pyrrolidino glyoxylamide (XXIIb)
5g de chlorure nous ont donné 4,9g de glyoxylamide.

Rdt=85% F=205-6º (alc-eau)

Analyse: $C_{15}H_{16}O_3N_2$ P.M.=272,29 Calc.%: C 66,16 H 5,92
Tr : 66,01 6,03

b)réduction:Par réduction de 4,5g d'amide, nous avons obtenu 3,7g d'amine distillée identifiée sous forme de chlorhydrate.

Rdt=91% F=167º (alc.isoprop - éther)

Analyse: $C_{15}H_{21}N_2O$ cl P.M.=280,8 Calc.%: C 64;11 H 7,55
Tr : 64,13 7,31

7/ méthoxy-5 morpholino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIb-N(R,R')=-N(CH2-CH2, CH2-CH2) O

Hcl: 4437CT

a)méthoxy-5 indolyl-3 N-morpholino glyoxylamide: (XXIIb)
5,g5 de chlorure (XXIb) nous ont donné 5,6g du glyoxylamide ci-dessus nommé.

F=188º (alcool-eau) Rdt=84%

Analyse: $C_{15}H_{16}O_4N_2$ P.M.=288,29 Calc.%: C 62,49 H 5,59
Tr : 62,62 5,46

b)réduction: 5g d'amide ont permis d'obtenir par réduction 4,4g d'amine distillée, donnant un chlorhydrate (F=185º) (alc.isoprop) presque quantitativement. Rdt=95%

Analyse: $C_{15}H_{21}O_2N_2cl$ P.M.=296,8 Calc.%: C 60,65 H 7,15
Tr : 60,38 7,00

8/ méthoxy-5 pipéridino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIb-N(R,R')=-N(CH2-CH2, CH2-CH2)CH2

Hcl: 4438CT

a)méthoxy-5 indolyl-3 N-pipéridino glyoxylamide: (XXIIb)
5,5g de chlorure(XXIb)ont donné 5,3g d'amide.

F=165º (alc-eau) Rdt=79%

Analyse: $C_{16}H_{18}O_3N_2$ P.M.=286 Calc.%: C 67,11 H 6,34
Tr : 67,00 6,33

b)réduction: 5,5g d'amide ont permis d'obtenir 4,6 d'amine distillée chlorhydrate F=192º (alc. isoprop) Rdt=92%

Analyse: $C_{16}H_{23}O\ N_2\ cl$ P.M.=295 Calc.%: C 65,15 H 7,86
Tr : 64,95 7,75

9/ méthoxy-5 méthyl amino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIb R=H R'=CH_3)
Hcl 4406CT

a)méthoxy-5 indolyl-3 N-méthyl glyoxylamide: (XXIIb)
Par réaction de 6g de chlorure de méthoxy-5 indolyl-3 glyoxylyle, avec la méthylamine 5g de glyoxyl amide.

Rdt=85% F=197º (alcool-eau)

Analyse: $C_{12}H_{12}O_3N_2$ P.M.=232 Calc.%: C 62,06 H 5,21
Tr : 62,24 5,32

b)réduction: 5g de glyoxylamide nous ont donné 3,2g d'amine distillée.

Rdt=73% F=165-166º (litt: (76) F=166-7º) alcool-éther

Analyse: $C_{12}H_{17}ON_2$ cl P.M=240,7 Calc.%: C 60,00 H 7,10
Tr : 60,30 7,20

10/ méthoxy-5 éthylamino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIb R=H R'=C_2H_5)

Hcl: 4407CT

a)méthoxy-5 indolyl-3 N-éthyl glyoxylamide: (XXIIb)

6g de chlorure nous ont donné 5,6g d'amide par réaction avec l'éthylamine;

Rdt=90% F=220º (alcool-eau)

Ce solide, comme tous ceux obtenus avec les amines primaires est jaune.

Analyse: $C_{13}H_{14}O_3N_2$ P.M.=246,26 Calc.%: C 63,40 H 5,73
Tr : 63,28 5,50

b)réduction: 5,5g de glyoxylamide nous ont permis d'obtenir 4g d'amine distillée.

Rdt=81,5% F=150º(alc-éther chlorhydrate) F=85º(litt: F=85-88º (74)

Analyse: $C_{13}H_{19}ON_2Cl$ P.M.=255 Calc.%: C 61,22 H 7,53 N 10,97
Tr. : 61,25 7,29 10,96

11/ méthoxy-5 propylamino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIb R=H R'=C_3H_7)

Hcl: 4408CT

a)méthoxy-5 indolyl-3 N-propyl glyoxylamide: (XXIIb)

6g de chlorure nous ont donné 6,1g de glyoxylamide

Rdt=93% F=205º (alc-eau)

Analyse: $C_{14}H_{16}O_3N_2$ P.M.=260,28 Calc.%: C 64,60 H 6,20
Tr. : 64,65 6,26

b)réduction: 6g de l'amide précédent ont fourni 4g5 d'amine distillée

Rdt=84% F=145º (alc-éther)

Analyse: $C_{14}H_{21}ON_2$ cl P.M.=269 Calc.%: C 62,50 H 7,90
Tr. : 62,83 8,24

12/ méthoxy-5 isopropylamino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIb R=H R'=$CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$
Hcl: 4409CT

a) méthoxy-5 indolyl-3 N-isopropyl glyoxylamide: (XXIIb)
L'action de l'isopropylamine sur 6g de chlorure de 5 méthoxy indolyl-3 glyoxylyle a fourni 5,9g du glyoxylamide ci-dessus nommé.

Rdt=90% F=214º (alc-eau)

Analyse: $C_{14}H_{16}O_3N_2$ P.M.=260 Calc.%: C 64,60 H 6,20
Tr. : 64,39 6,02

b) réduction: A partir de 5,5g. de glyoxylamide, nous avons obtenu 3,8g d'amine distillée.

F=185º (alc. isoprop) Rdt=77%

Analyse: $C_{14}H_{21}ON_2cl$ P.M.=26g Calc.%: C 62,50 H 7,90
Tr. : 62,63 7,70

13/ méthoxy-5 butyl amino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIb R=H R'=C_4H_9)
Hcl : 4410CT

a) méthoxy-5 indolyl-3 N-butyl glyoxylamide: (XXIIb)
6g. de chlorure permettent d'obtenir 6,0g d'amide.

Rdt=87% F=190º (alcool-eau)

Analyse: $C_{15}H_{18}O_3N_2$ P.M.=274 Calc.%: C 65,67 H 6,61
Tr. : 65,49 6,33

b) réduction: 5g d'amide donnent 3,8g d'amide distillée.
F=131-32º (alc.isoprop-acétone) Rdt=84,5%

Analyse: $C_{15}H_{23}ON_2cl$. P.M.=283 Calc.%: C 63,30 H 8,20
Tr. : 63,18 7,90

Préparation de quelques méthoxy-6 tryptamines:

A/ Préparation du 6-méthoxy indole: (XVIIc) (31)

a)nitro-2 anisaldéhyde:(XIX) (31)

Trioxyméthylène:40g
Chlorhydrate d'hydroxylamine:80g
nitro-2 méthoxy-4 aniline:126g
Hcl.concentré: 170cc
nitrite de sodium: 53g

On chauffe 40g de trioxyméthylène, 80g de chlorhydrate d'hydroxylamine avec 500cm^3 d'eau, jusqu'à ce que l'on obtienne une solution claire(60à70ºenviron), on ajoute alors 150g d'acétate de sodium et le mélange est chauffé doucement à reflux pendant 20 minutes. La solution est refroidie à 10º, et on ajoute 3g de sulfate de sodium, 19g de sulfate de cuivre et 500g d'acétate de sodium dans 600cm^3 d'eau. Cette réaction est faite dans un ballon de 6 litres: on le refroidit dans la glace, et on ajoute à l'aide d'un tube allant jusqu'au fond du ballon,le diazoïque qui a été préparé de la façon suivante:
126g de nitro-2 méthoxy-4 aniline, sont agités fortement avec 170cm^3 d'acide chlorhydrique concentré: 150cm^3 d'eau et 300g de glace; une solution de 53g de nitrite de sodium dans 75cm^{3}d'eau est alors ajoutée lentement entre 0º et 5º. La solution rouge sombre est filtrée sur laine de verre et une solution de 92g d'acétate de sodium dans 150cm^3 d'eau est ajoutée jusqu'à ce que le mélange soit neutre au papier congo.

On ajoute alors le diazoïque(XVIII) goutte à goutte sous très forte agitation à 0º, l'oxime de la nitro-2 anisaldéhyde précipite comme une résine qui se fixe sur les parois du ballon L'azote libéré pendant la réaction forme une écume abondante.

A la fin de l'addition, la résine durcit et tend à bloquer l'agitation, on continue d'agiter une heure, puis on acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré, on décante le liquide, de façon à laisser dans le ballon, l'oxime sous forme huileuse. On ajoute dans ce ballon 900g. d'alun de fer et d'ammonium, et 1200cm^3 d'eau; le mélange est chauffé à reflux 40minutes, puis entrainé à la vapeur. Cette opération dure à peu près 2 jours. Dans les premières fractions du distillat, on récupère du métranitro anisol, produit jaune orange F=38º. Par refroidissement du liquide entrainé, l' ldéhyde se sépare.
Cette opération a été faite 5 fois et nous a donné de 39g. à 59g. d'aldéhyde pur. (XIX)

Rendement: pour 39g. = 28%
pour 59g. = 41,5%

Nous avons aussi fait cette opération avec des quantités doubles de celles décrites ci-dessus:

Poids=110g. Rdt=39% F=95-96º (litt:(31) F=96º)

b)Dinitro-2, méthoxy-4, sty ène: (XX)

nitro-2 anisaldéhyde : 108g.
nitrométhane: 108cc
acétate d'ammonium: 43g.
acide acétique: 430cc

On chauffe à reflux sous azote pendant deux heures, le mélange ci-dessus. La solution rouge sombre et chaude est jetée doucement dans un litre d'eau entre 0º et 5º sous forte agitation. On agite deux heures, puis on filtre, on lave à l'eau et on sèche.

Le produit est recristallisé dans un mélange chloroforme-éther de pétrole.

Poids=92g. Rdt=74% F=100º(litt:102-104º(31)

Cette opération a été réalisée 4 fois.

c) 6méthoxy indole:(XVIIc)On dissout 42g. de styrène dans 500cm^3 d'acétate d'éthyle. A cette solution on ajoute 50cm^3 d'éthanol, 56cc d'acide acétique glacial et 4,2g de Palladium sur charbon à 10%. La solution est hydrogènée dans une bombe de 1 litre sous 30kg / cm^2.La réaction est très exothermique et très rapide. Après refroidissement, on filtre la solution sur verre fritté pour la débarasser du catalyseur et on verse sous forte agitation la solution dans un ballon contenant 700cm^3 d'éther et 400cm^3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La solution est lavée, sèchée. Par évaporation, on obtient une huile noire, qu'on distille.

Poids=16g. Rdt=58% $Eb_{0,05}$=123-8º F=91º(litt:92º);(31)

Nous avons fait 7 fois cette opération.

B/ Préparation de 6-méthoxy tryptamines:

Chlorure de méthoxy-6 indolyl-3 glyoxylyle(XXIc) (31)
A une solution de 21,5g. de méthoxy-6 indole dans 400cm^3 d'éther, on ajoute en agitant, à 0º, 20g. de Chlorure d'oxalyle dans 50cm^3 d'éther, le précipité obtenu est essoré et lavé à l'éther.

obtenu:29,5g Rdt=84% (Opération réalisée deux fois)

Le produit obtenu a été condensé, avec diverses amines: la condensation avec les diméthylamine et diéthylamine est décrite plus loin; les glyoxylamides obtenus ont été réduits suivant la technique décrite précédemment: chauffage 12 heures à reflux dans le tétrahydrofuranne avec 3 à 4g d'aluminohydrure de lithium pour 5 à 6g d'amide.

1/méthoxy-6 diméthyl amino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIc R=R'=CH_3)

22,1g. de chlorure d'indolyl-3 glyoxylyle méthoxy-6, donnent par réaction avec la diméthylamine 17g d'amide.

Rdt=75% F=194º(litt:(80)195-197º)

La réduction est faite dans 600cc de tétrahydrofuranne, avec 10g d'aluminohydrure; on chauffe douze heures à reflux. On obtient 12,5g d'amine qu'on distille pour une plus grande purification.

Rdt=83% F=74º (litt:(80)73-76º)

2/ méthoxy-6 diéthylamino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIc R=R'=C_2H_5)

A partir de 15g de chlorure, on obtient 14,8g d'amide.

Rdt=86% F=186º (alcool-eau)

Analyse: $C_{15}H_{18}O_3N_2$ P.M.=274,3 Calc.%: C 65,67 H 6,61
Tr. : 65,96 6,36

La réduction est faite dans 500cc de T.H.F., avec 8,5g d'aluminohydrure, après traitement habituel, on obtient 11,2g d'amine qu'on distille.

Rdt=84%

Cette amine fut identifiée sous forme de chlorhydrate:

F=228-232º (alc-éther)

Analyse: $C_{15}H_{23}O\ N_2cl$. P.M.=282,81 Calc.%: C 63,70 H 8,19 N 9,73
Tr. : 63,65 8,09 9,83

3/méthoxy-6 dipropyl amino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIc R=R'=C_3H_7)

Hcl. : 4411CT

a)méthoxy-6 indolyl-3 N,N' dipropyl glyoxylamide: (XXIIc)
5g. de chlorure de méthoxy-6 indolyl-3 glyoxylyle permettent d'obtenir 6,0g du glyoxylamide ci-dessus nommé, par condensation avec la dipropylamine.

Rdt=94% F=156-7º (alcool-eau)

Analyse: $C_{17}H_{22}O_3N_2$ P.M.=302,3 Calc.%: C 67,52 H 7,33
Tr. : 67,67 7,21

b)réduction: la réduction de 6g du glyoxylamide précédent a permis d'obtenir 4,7g d'amine. (XXIIIc)

Rdt=86% F=172º (alc-éther)

Ce produit, comme les suivants ont été identifiés sous forme de chlorhydrates et les points de fusion que nous indiquons correspondent à ceux de ces dérivés.

Analyse: $C_{17}H_{27}O\ N_2Cl$. P.M.=311 Calc.%: C 65,65 H 8,77 N 8,98
Tr. : 65,60 8,79 9,02

4/méthoxy-6 diisopropyl amino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIc R=R'=$CH\langle^{CH_3}_{CH_3}$
Hcl. : 4412CT

a)méthoxy-6 indolyl-3 N,N'-diisopropylglyoxylamide: (XXIIc)
5g. de chlorure de méthoxy-6 indolyl-3 glyoxylyle ont donné 4g de glyoxylamide.

Rdt=63% F=202º

Analyse: $C_{17}H_{22}O_3N_2$ P.M.=302 Calc.%: C 67,52 H 7,33
Tr. : 67,70 7,38

b)réduction: 3,5g de glyoxylamide nous ont donné 2,9g d'amine (XXIIIc)

Rdt=90,5% F(chlorhydrate)=177-78º(alc-isoprop)

Analyse: $C_{17}H_{27}O\,N_2cl$. P.M.=311. Calc.%: C 65,65 H 8,77
Tr. : 65,68 8,60

5/méthoxy-6 dibutyl amino-2' éthyl-3 indole: (R=R'=C_4H_9 XXIIIc)
Hcl. : 4413CT

a)méthoxy-6 indolyl-3 N N-dibutyl glyoxylamide: (XXIIc)
5g. de chlorure ont donné 5,6g de glyoxylamide non cristallisé.
Rdt=73,5%

b)réduction: 5,6g de glyoxylamide ont permis d'obtenir après réduction 4,5g. d'amine distillée
chlorhydrate F=196-8º (alc.isoprop-acétone)

Analyse: $C_{19}H_{31}ON_2cl$ P.M.=339 Calc.%: C 67,30 H 8,20
Tr. : 66,90 8,68

Hcl: 4439CT

6/méthoxy-6pyrrolidino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIc-$N\begin{matrix}R\\R'\end{matrix}$=-$N\begin{matrix}CH_2-CH_2\\CH_2-CH_2\end{matrix}$

a)méthoxy-6 indolyl-3 N-pyrrolidino glyoxylamide: (XXIIc)
5g. de Chlorure(XXIc), ont permis d'obtenir par condensation avec la pyrrolidine, 5,1g. du glyoxylamide ci-dessus nommé.

Rdt=89,5% F=222º (alcool-eau)

Analyse: $C_{15}H_{16}O_3N_2$ P.M.=272,3 Calc.%: C 66,16 H 5,92
Tr. : 66,50 5,68

b)réduction: 4,5g de l'amide précédent ont été réduits et ont fournis 3,5 g d'amine distillée.
Rdt=86,5% Chlorhydrate F=151-2º (alc-éther)

Analyse: $C_{15}H_{21}O\,N_2cl$. P.M.=280,6 Calc.%: C 64,11 H 7,55
Tr. : 63,90 7,25

7/méthoxy-6 piperidino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIc-$N\begin{matrix}R\\R'\end{matrix}$=-$N\begin{matrix}CH_2CH_2\\CH_2CH_2\end{matrix}\!>CH_2$

Hcl. : 4440CT

a)méthoxy-6 indolyl-3 N-piperidino glyoxylamide:(XXIIc)

A partir de 5g de chlorure(XXIc), nous avons obtenu 5,4g d'amide.

Rdt=90% F=159º (alcool-eau)

Analyse: $C_{16}H_{18}O_3N_2$ P.M.=286,32 Calc.%: C 67,11 H 6,34
Tr. : 67,27 6,16

b)réduction: 5g. de glyoxylamide nous ont donné 4,3g d'amine distillée.

Rdt=95% F=193º(chlorhydrate)-(alc. isoprop)

Analyse: $C_{16}H_{23}ON_2cl.$ P.M.=294,5 Calc.% : C 65,15 H 7,86
Tr. : 65,24 7,61

8/méthoxy-6 méthylamino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIc R=H R'=CH_3)
Hcl. : 4414CT

a)méthoxy-6 indolyl-3 N-méthyl glyoxylamide: (XXIIc)
A partir de 6g chlorure(XXIc), nous avons obtenu 5,2g de glyoxylamide, par condensation avec la méthylamine en solution aqueuse.

Rdt=89% F=216º(alc-eau)

Analyse: $C_{12}H_{12}O_3N_2$ P.M.=232 Calc.%: C 62,06 H 5,21
Tr. : 62,27 5,14

b)réduction: nous avons réduit 5g. de glyoxylamide et obtenu 3,9 d'amine distillé.

Rdt=91% Chlorhydrate: F=169º(alc. isoprop-acétone)

Analyse: $C_{12}H_{17}O\ N_2Cl$ P.M.=240,7 Calc.%: C 60,10 H 7,10
Tr. : 59,85 6,95

9/méthoxy-6 éthylamino-2' éthyl-3 indole: (XXIIIc R=H R'=C_2H_5)
Hcl. : 4415CT

a)méthoxy-6 indolyl-3 N-éthyl glyoxylamide:
6g. de chlorure ont fourni 5,6g de glyoxylamide
Rdt=90,5% F=226º (alc-eau)

Analyse: $C_{13}H_{14}O_3N_2$ P.M.=246,26 Calc.%: C 63,40 H 5,73
Tr. : 63,42 5,46

b)réduction: la réduction de 5g de glyoxylamide a fourni 4g d'amine distillée;
Rdt=90% chlorhydrate F=176-77º (alc.isoprop)

Analyse: $C_{13}H_{19}O\ N_2Cl$ P.M.=255 Calc.%: C 61,22 H 7,53
Tr. : 61,35 7,42

Tableau IV

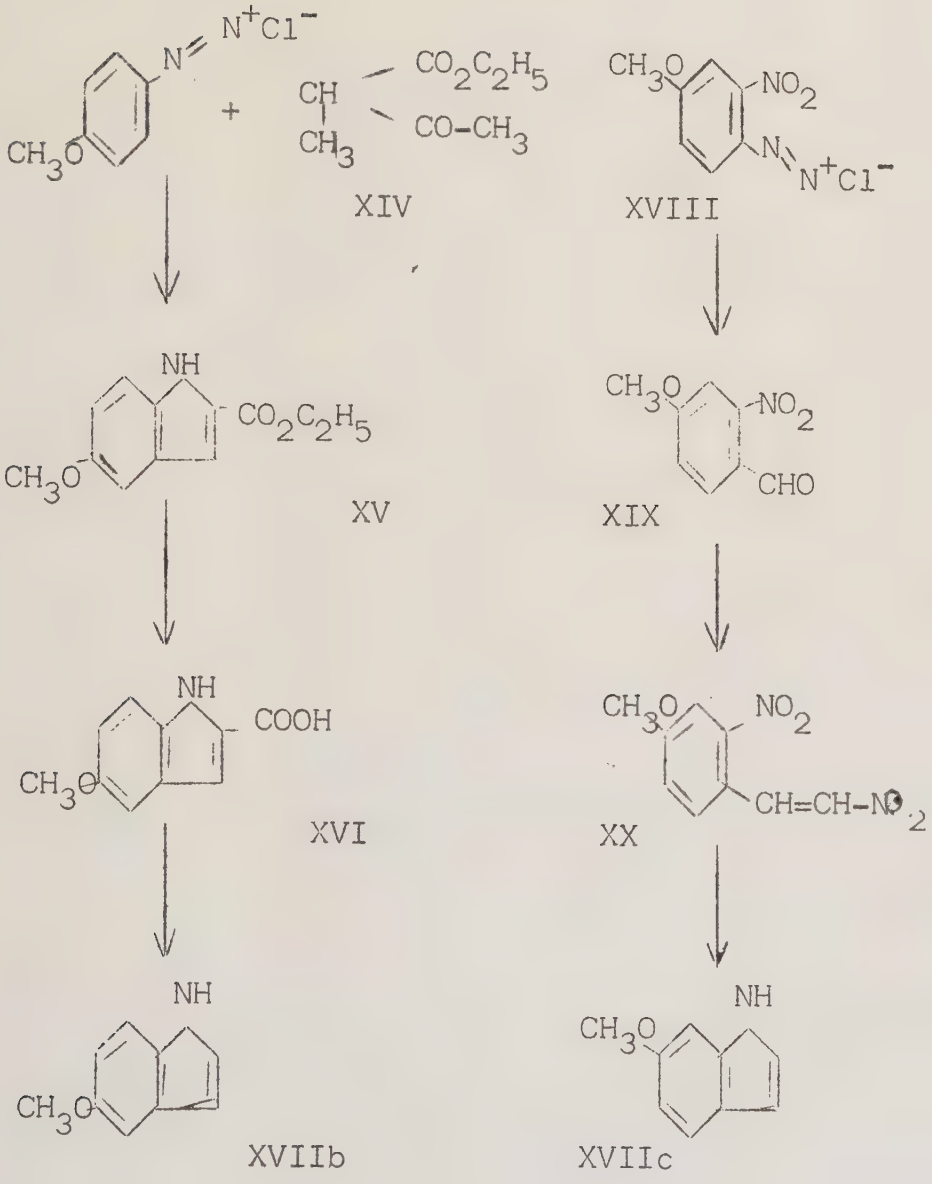
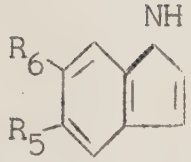

N+Cl−
N
CH3O
+
CH
CH3
CO2C2H5
CO-CH3
XIV
CH3O
NO2
N
N+Cl−
XVIII
NH
CO2C2H5
CH3O
XV
CH3O
NO2
CHO
XIX
NH
COOH
CH3O
XVI
CH3O
NO2
CH=CH-NO2
XX
NH
CH3O
XVIIb
NH
CH3O
XVIIc

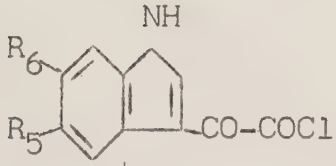
Tableau V

a $R_5 = H$ $R_6 = H$
b $R_5 = CH_3O$ $R_6 = H$
c $R_5 = H$ $R_6 = CH_3O$

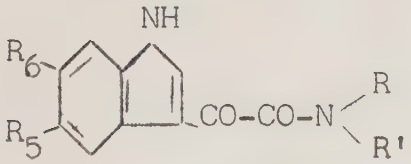
XVII



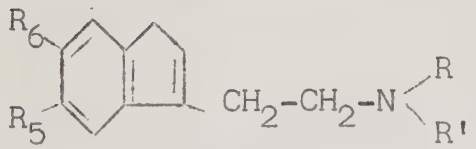
XXI



XXII



XXIII



$R = R' = H, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, CH(CH_3)_2, C_4H_9$

$R = H \quad R' = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, CH(CH_3)_2, C_4H_9$

$-N(R)(R') = -N(CH_2-CH_2)_2, \quad -N(CH_2-CH_2)_2O, \quad -N(CH_2-CH_2)_2CH_2$

C H A P I T R E III

Préparation de quelques bis N,N' indoles,gramines et tryptamines dans les séries de l'indole et des méthoxy-5 et (6) indoles.

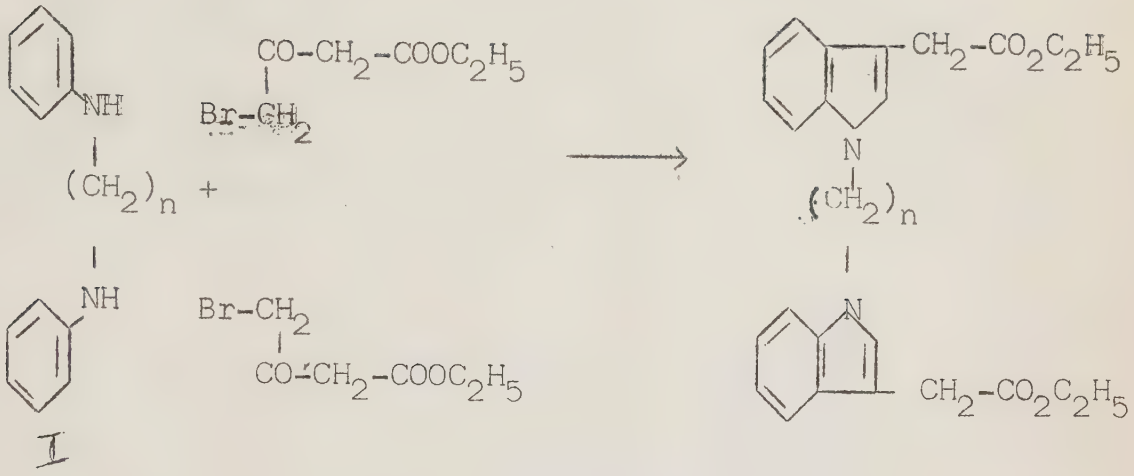
Partie théorique.

Nous avons vu précédemment que la synthèse de composés diindoliques pouvait être envisagée de deux façons différentes:
-ou bien, par la formation en une seule opération de deux noyaux indoles.
-ou bien, par double alcoylation d'un composé indolique déjà formé.

Dans le premier type de méthodes, on peut envisager tout d'abord:

1/ La synthèse du type Bischler:

La double condensation d'une molécule de diamine du type I, avec deux molécules d'un α-bromo-cétoester, devrait permettre d'obtenir des esters symétriques reliés entre eux par leurs azotes.



I

Il y a déjà une difficulté dans la préparation de la diamine de départ. En effet, la condensation directe de l'aniline avec le dibromobutane, conduit non pas à cette diamine, mais à la N-phényl pyrrolidine (44). De même, la condensation de 2 molécules d'aniline avec 1 molécule de bis-chloromèthyl-1-4 benzène, ne nous a pas donné le composé dianiliné cherché; il est probable que chacun des deux hydrogènes du groupement aminé de l'aniline intervient dans la réaction, et que celle-ci est beaucoup plus compliquée que l'on aurait pu penser à priori. Aucun des essais réalisés, avec ou sans solvant, ne nous a permis d'isoler la diamine avec un rendement convenable.

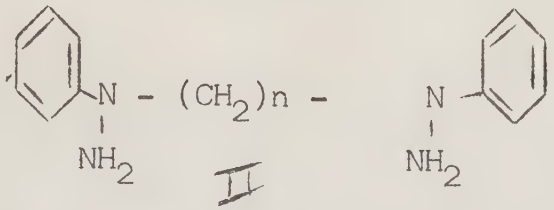
Pour obtenir une bis-aniline de ce type, on doit initialement bloquer un des hydrogènes de l'aniline, en en faisant le tosylate; la méthode devient alors longue.

La difficulté d'accès de cette amine nous a fait abandonner cette méthode. Nous avons alors pensé utiliser une synthèse du type Fischer.

2/ Synthèse du type Fischer:

Le principe de la réaction est le même que précédemment si

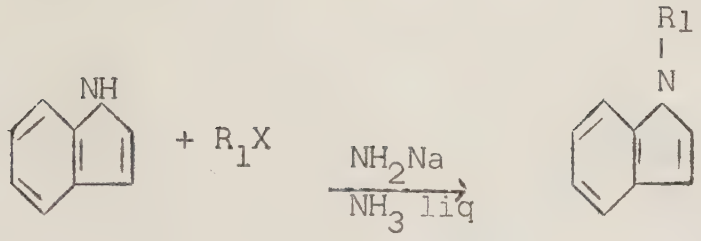
ce n'est qu'au lieu de partir d'une bis-aniline, on peut utiliser comme produit de départ, une bis-phénylhydrazine II et réaliser une double réaction de Fischer, en condensant 2 molécules d'une cétone avec 1 molécule de bis-phénylhydrazine, obtenue par alcoylation d'une phénylhydrazine par un dérivé α ,ω-dibromé, dans



II

l'ammoniac liquide par l'amidure de sodium, suivant la méthode classique. Cette méthode serait encore assez longue; aussi avons-nous cherché une méthode plus simple, en essayant d'alcoyler directement un composé indolique, par un dérivé dihalogèné.

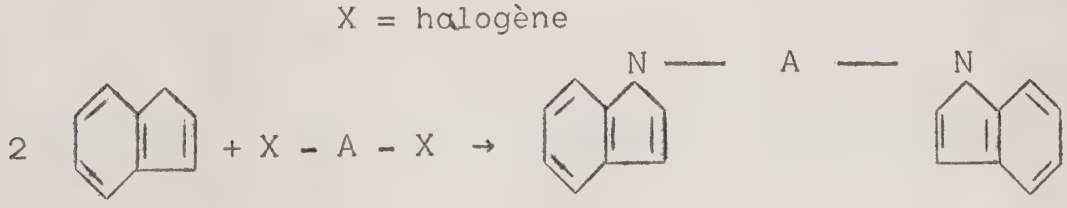
Généralités : Diverses méthodes ont été utilisées pour préparer, par alcoylation, des indoles substitués sur l'azote. Les méthodes les plus anciennes utilisent l'amidure de sodium ou l'hydrure de sodium; on peut par exemple préparer le méthyl-1 indole par chauffage de l'indole avec l'iodure de méthyle en présence d'amidure de sodium à température élevée(46). On peut aussi chauffer l'indole et le paratoluène-sulfonate de méthyle dans le xylène bouillant en présence de carbonate de sodium anhydre.(47) Les (48) méthodes les plus utilisées consistent à remplacer l'hydrogène du groupe N-H, par un métal alcalin dont le plus courant est le sodium, dans un solvant polaire ou mieux dans l'ammoniac liquide(49) et à faire réagir ensuite un dérivé halogèné.



De cette façon, on peut préparer les N-méthyl-, N-éthyl-, N-benzyl, (50) N-diéthyl- aminoéthyl-indoles. Dans certains cas, l'amidure de sodium s'étant montré peu réactif, par exemple dans le cas d'indoles particulièrement encombrés, on a utilisé des combinaisons sodées beaucoup plus réactives telles que le phényl-sodium ou mieux le naphtyl-sodium(51) dans le tétralydrofuranne, ce dernier étant préférable au précédent car de mise en oeuvre plus facile.

Application: Dans le cas d'indoles simples, sodés par l'amidure de sodium au sein de l'ammoniac liquide, on obtient en faisant réagir un dérivé α,ω-dihalogèné, des diindoles reliés entre eux par leurs azotes. Les produits obtenus sont en général bien cristallisés et de purification facile.

X = halogène



A = $(CH_2)_n$
= $CH_2-C_6H_4-CH_2$

Nous avons essayé de faire avec ces diindoles les réactions classiques d'alcoylation en 3, en vue de préparer les gramines et

tryptamines correspondantes.

La réaction de Mannich(52) nous (53,54) a permis de préparer les digramines avec des rendements de 80 à 90%, mais nous n'avons pas pu identifier les nitriles et acides préparés par la méthode habituelle, à partir de ces gramines, n'étant pas parvenu à les purifier suffisamment par chromatographie et n'ayant pu les recristalliser.

a) Diindoles et digramines:

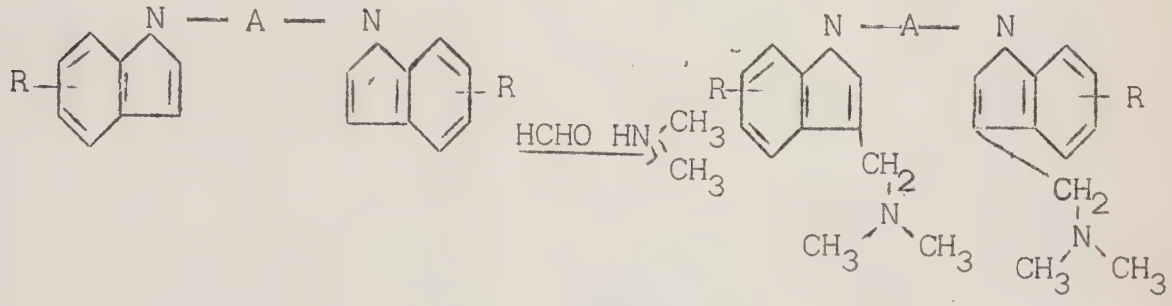
La réaction a été faite dans le cas de l'indole avec les dérivés α,ω-dibromés linéaires en C_2, C_3, C_4, C_5, C_6 et C_{10} et avec le bis(chlorométhyl)benzène. La réaction a échoué avec le dibromoéthane; nous avons récupèré l'indole de départ. Avec le dibromopropane, nous avons eu un rendement de 38%.

Les autres dérivés α,ω-dibromés, nous ont donné des diindoles avec des rendements allant de 60 à 70%. Par rapport aux réactions de méthylation ou de benzylation, par exemple, le temps de réaction est un peu plus long. On laisse en contact environ six heures le dérivé sodé de l'indole avec le dihalogénure dans un mélange, ammoniac-diméthylformamide; ce dernier solvant permet de faire passer en solution le dihalogénure peu soluble dans l'ammoniac liquide.

Les méthoxy-5 et -6 indoles, se sont comportés à peu près de la même façon que l'indole et nous ont donné des rendements du même ordre de grandeur. Par contre avec le méthyl-2 indole et le méthyl-2 méthoxy-5 indole, nous n'avons pu identifier les produits formés.

Dans les autres cas, le diindole peu soluble dans l'éther, peut facilement être séparé de l'indole de départ. Quelques uns de ces diindoles sont distillables et ont pu être purifiés de cette manière.

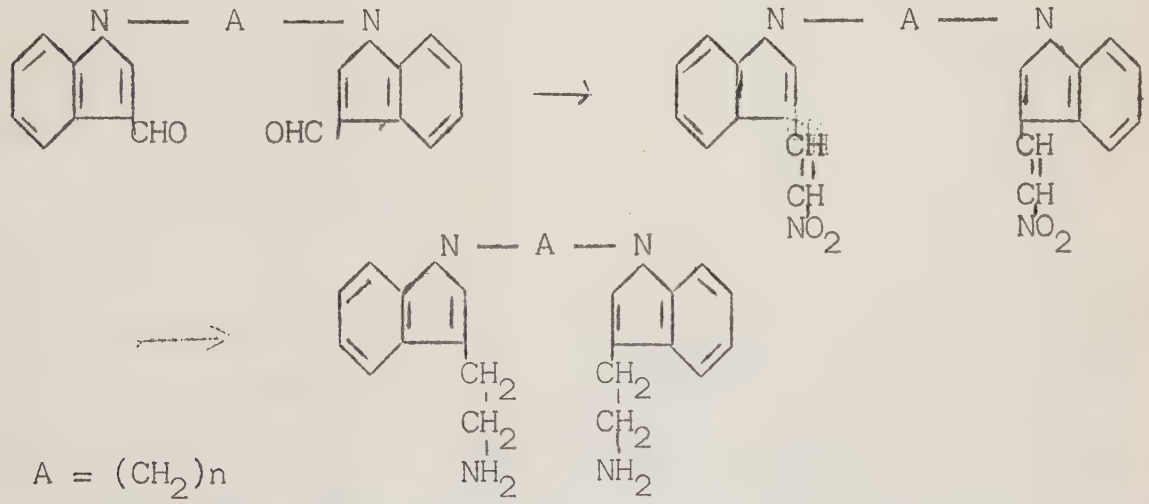
La préparation des digramines à partir des produits précédents, nous a toujours donné d'excellents rendements(80 à 90%). La réaction est faite à 0º, dans le mélange dioxanne-acide acétique (54)(variante de la technique utilisée par Kühn et Stein (52) pour faire la gramine). (Tableaux VII et VIII).



b) Ditryptamines: Nous avons cherché à utiliser la méthode d'alcoylation au chlorure d'oxalyle. Cette méthode nous a permis de préparer les diglyoxylamides par réaction avec la diéthylamine et la diméthylamine. Mais, comme nous l'avons vu précédemment, la réduction de ces composés substitués sur l'azote indolique, conduit non pas à des tryptamines mais à des hydroxy-amines. D'ailleurs nous n'avons pas pu trouver de dérivé d'identification des produits de la réduction.

Nous avons donc été amenés à chercher à alcoyler les tryptamines elles-mêmes, comme le fait Potts,(55) qui prépare la méthyltryptamine pas alcoylation de la tryptamine pas l'iodure de méthyle. Nous avons ainsi doublé les tryptamines par la même méthode que celle qui nous a permis de préparer des diindoles. Le temps de réaction est ici beaucoup plus long que précédemment. Une telle méthode nous a donné des rendements d'environ 50% avec les diéthyl- et diméthyl-tryptamines, mais ne nous a pas donné de résultats satisfaisants avec la tryptamine elle-même. Nous avons donc

dû préparer les amines primaires par la méthode qui utilise le diindole comme produit de départ et qui passe par l'intermédiaire du dialdéhyde et du dinitrostyrène, lequel par réduction donne la diamine primaire.



A = $(CH_2)n$

= CH_2, $-C_6H_4-CH_2$

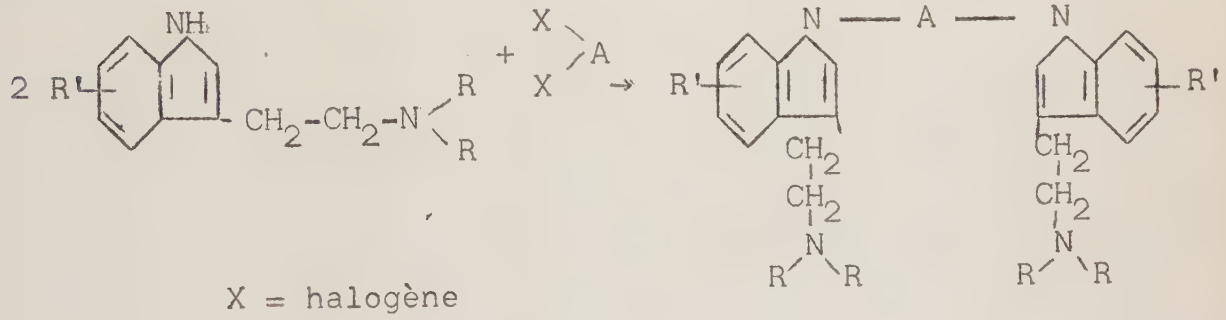
Le diindole en solution dans le dioxanne est ajouté progressivement en une demi-heure au mélange dioxanne-acide adétique contenant le formol et la diméthylamine en excès. Après douze heures, on obtient par alcalinification l'amine brute qui est purifiée par l'intermédiaire de son oxalate bien cristallisé. Par contre le chlorhydrate s'est révélé dans presque tous les cas, sensible à la lumière et à l'humidité de l'air.

Nous avons ainsi préparé 11 diindoles et les gramines correspondantes: 6 dans la série de l'indole, 3 dans la série du méthoxy-5 indole et 2 dans la série du méthoxy-6 indole.

c) Diméthyl- et diéthyl-tryptamines doublées:

Les diéthyl- et diméthyl-tryptamines nécessaires à la réaction ont été préparées à partir des indoles correspondants par la

méthode qui utilise le passage par le chlorure d'indolyl-3 glyoxylyle et les glyoxylamides, méthode dont nous avons parlé précédemment. Toutes les amines ont été purifiées par distillation.



X = halogène

En ce qui concerne l'alcoylation proprement dite, nous avons constaté qu'il était nécessaire d'augmenter notablement le temps de réaction par rapport à une alcoylation d'indole. Le temps de la réaction a été porté à une vingtaine d'heures. Deux techniques ont été utilisées parallèlement: l'une dans le diméthylformamide, l'autre dans l'ammoniac liquide. Dans le premier cas, le temps de la réaction est abrégé, mais le produit obtenu est moins propre, par suite d'une décomposition de l'amine, due à un chauffage prolongé. La méthode dans l'ammoniac liquide seul ne nous avait pas donné entièrement satisfaction, et nous avait montré qu'il était nécessaire d'additioner un solvant pour solubiliser le dihalogénure. Nous avons doncutilisé une technique mixte:on commence la réaction dans l'ammoniac liquide à -35º-40º et on la termine par addition progressive de diméthylformamide, à la température ordinaire dans ce solvant.

L'amine est purifiée et identifiée par son oxalate bien cristallisé et stable,(par opposition aux chlorhydrates). Les rendements ont été de l'ordre de 50% à 60%. La réactivité s'est montrée

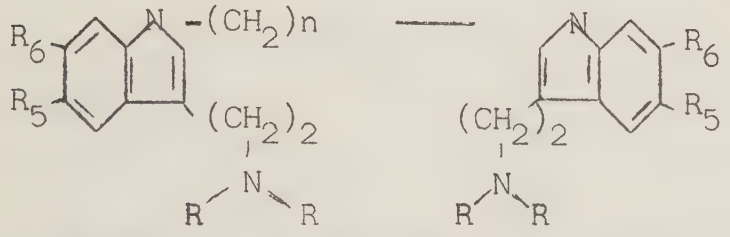
à peu près indépendante de la nature de l'amine et de l'indole. L'amine de départ n'ayant pas réagi a pu être éliminée par distillation.

Par contre, nous avons observé une différence de réactivité en fonction de la nature du dérivé dibromé. Il semble que le maximum de réactivité se situe autour des dérivés en C_5 et C_6; nous avons par contre été souvent obligé de refaire plusieurs fois les expériences avec le dibromopropane et d'augmenter le temps de réaction pour avoir un rendement convenable. Avec le bis(chlorométhyl) benzène, nous avons à chaque fois observé au cours de la réaction, la formation d'un composé verdâtre insoluble dans l'éther et le benzène et dans l'acide chlorhydrique non identifié; cependant la réaction cherchée se fait avec un rendement convenable(50%)

Nous avons préparé de cette façon 26 tryptamines doublées:12 dans la série de l'indole, 10 dans la série du méthoxy-5 indole et 4 dans la série du méthoxy-6 indole.
Les premières amines avaient été données en pharmacologie sous forme de chlorhydrates,hygroscopiques et se conservant mal. Nous avons donc préféré par la suite donner ces diamines sous forme d'un autre sel; nous avons choisi finalement le fumarate,d'obtention et de conservation faciles, et très soluble dans l'eau. Les différents produits obtenus sont rassemblés dans le tableau.VI.

Tableau VI

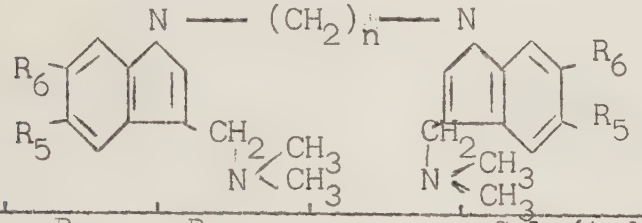
Polyméthylène bis N,N' tryptamines.



R_5	R_6	n	R	nº CT	nº
H	H	3	CH_3	4216	XL IIa
"	"	"	C_2H_5	4219	"
"	"	4	CH_3	4217	XL IIIa
"	"	"	C_2H_5	4220	"
"	"	5	CH_3	4194	XL IVa
"	"	"	C_2H_5	4196	"
"	"	6	CH_3	4200	XL Va
"	"	"	C_2H_5	4221	"
"	"	10	CH_3	4218	XL VIa
"	"	10	C_2H_5	4222	"
CH_3O	H	3	CH_3	4318	XL IIb
"	"	"	C_2H_5	4319	"
"	"	4	CH_3	4321	XL IIIb
"	"	"	C_2H_5	4322	"
"	"	5	CH_3	4323	XL IVb
"	"	"	C_2H_5	4324	"
"	"	6	CH_3	4326	XL Vb
"	"	"	C_2H_5	4327	"
H	CH_3O	4	CH_3	4374	XL IIIc
"	"	"	C_2H_5	4375	"
"	"	6	CH_3	4377	XL Vc
"	"	"	C_2H_5	4378	"

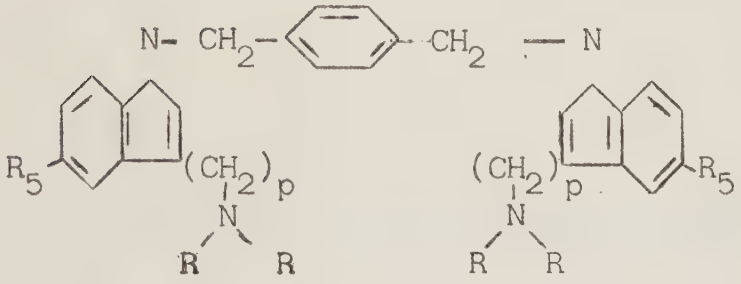
Tableau VII

Polyméthylène bis N,N' gramines.



nº	R_5	R_6	n	Sel étudié	nº CT
XXXIa	H	H	3	Iodométhylate	4269
XXXIIa	"	"	4	chlorhydrate	4223
"	"	"	"	iodométhylate	4225
XXXIIIa	"	"	5	chlorhydrate	4105
"	"	"	"	iodométhylate	4115
XXXIVa	"	"	6	chlorhydrate	4224
"	"	"	"	iodométhylate	4226
XXXIIb	CH_3O	H	4	fumarate	4320
XXXIIIb	"	"	5	chlorhydrate	4272
"	"	"	"	iodométhylate	4273
XXXIVb	"	"	6	fumarate	4325
XXXIIc	H	CH_3O	4	fumarate	4373
XXXIVc	"	"	6	fumarate	4376

Tableau VIII



nº	R_5	p	R	Sel étudié	nºCT
XXX	H	1	CH_3	chlorhydrate	4270
"	"	"	"	iodométhylate	4271
XLVIIa	"	2	CH_3	chlorhydrate	4197
"	"	"	"	iodométhylate	4198
"	"	"	C_2H_5	chlorhydrate	4199
XLVIIb	CH_3O	2	CH_3	fumarate	4328
"	"	2	C_2H_5	fumarate	4329

artie expérimentale

Préparation de bis NN'- _ gramines (Tableau IX)

A/Préparation de diindoles doublés sur l'azote indolique:(55)

Dans un ballon de 500cm^3, on introduit 250cm^3 d'ammoniac liquide et on ajoute en présence de nitrate fénique, 2,5g de sodium, puis après décoloration,12g. d'indole dans 10cm^3 d'éther anhydre. On agite un quart d'heure, puis on ajoute goutte à goutte 1/20 de molécule du dérivé dihalogène, en solution dans 40 cm^3 de diméthylformamide, après avoir ajouté un peu d'iodure de sodium, on agite pendant quatre heures, puis on ajoute 400cc d'eau et 1 litre d'éther. La solution éthèrée est lavée à l'eau, puis sèchée sur sulfate de sodium, on concentre à 100cm^3. Le diindole cristallise par refroidissement; on l'essore, puis on le lave avec un mélange éther-éther de pétrole. On le cristallise ensuite dans l'alcool méthylique, ou dans un mélange, benzène-éther de pétrole.

a) Avec l'indole et :

1)Dibromo-1,3 propane: (XXIVa)

-Indole : 24g.
-Sodium: 4,8g.
-Dibromé: 20g.

Par concentration de la solution éthérée, nous n'obtenons aucun produit cristallisé, mais une huile. On évapore complètement l'éther et on distille le liquide obtenu. Une première fraction passe à 95º-100º sous 0,1 mm. On obtient 11,5g. d'une huile très fluide, non identifiée,qui se colore en brun au bout de quelques jours. Continuant la distillation, on obtient

le diindole sous forme d'une huile très visqueuse qui ne cristallise pas.

$Eb_{0,1}$= 195º Poids=10,3g. Rdt=38%

L'essai d'identification de ce corps sous forme de picrate ayant échoué, nous l'avons identifié après transformation en gramine.

2) Dibromo-1,4 butane: (XXVa)

- Indole: 12g
- Sodium: 2,5g
- Dibromé: 10,5g.

Le diindole obtenu est recristallisé dans l'éther, puis dans le mélange benzène-éther de pétrole.

Poids= 9g. Rdt=62% F= 88º

Analyse: $C_{20}H_{20}N_2$ P.M.=288,4 Calc.%: C 83,29 H 6,99
Tr. : 83,04 7,02

3) Dibromo-1,5 pentane: (XXVIa)

- Indole: 60g.
- Sodium: 11g.
- Dibromé: 60g.

Le diindole a été recristallisé dans un mélange benzène éther de pétrole : F=81º et distillé:

$Eb_{0,05}$=230º Poids=40g. Rdt=52%

Analyse: $C_{21}H_{22}N_2$ P.M.=302,4 Calc.%: C 83,40 H 7,33 N 9,26
Tr. : 83,53 7,23 9,40

4) Dibromo-1,6 hexane: (XXVIIa)

- Indole: 12g.
- Sodium: 2,5g.
- Dibromé: 11g.

Poids=9,5g. Rdt=60% F=84º (Bz-éther de Pet)

Analyse: $C_{22}H_{24}N_2$ P.M.=316,4 Calc.%: C 83,50 H 7,64
Tr. : 83,24 7,77

5) Dibromo-1,10 décane: (XXVIIIa)

- Indole: 24g.
- Sodium: 4,7g.
- Dibromé: 30g.

Un essai de distillation de diindole a échoué. Nous l'avons purifié par recristallisation dans l'alcool où il donne de petites aiguilles blanches. Au cours de la réaction, nous avons du ajouter une quantité importante de diméthylformamide ($100cm^3$) pour éviter la cristallisation du dibromé dans l'ammoniac liquide.

Poids=22,5g. Rdt=60% F=67º

Analyse: $C_{26}H_{32}N_2$ P.M.=372,55 Calc.%: C 83,82 H 8,66
Tr. : 83,92 8,61

6) Bis(chlorométhyl)-1,4 benzène: (XXIXa) (77)

-Préparation du bis(chlorométhyl)benzène:

Dans un ballon de 1 litre, muni d'un agitateur efficace, on introduit 35g. de trioxyméthylène, 100g. de chlorure de benzyle, $200cm^3$ de dichloroéthane, 50g. de chlorure de zinc fondu,

additionné de 2,5g. de chlorure d'aluminium, on fait passer dans le mélange un courant de gaz chlorhydrique, pendant huit heures, en maintenant la température à 50º, on laisse une nuit. Le mélange est alors filtré, séché sur carbonate de sodium et distillé. On recueille ce qui passe entre 100º et 140º sous 15mm. . Le mélange de dichlorures, est dissout dans l'alcool à chaud. Par refroidissement , on obtient le 1-4 bis(chlorométhyl) benzène, sous forme de lamelles blanches très brillantes; le produit est séché sur potasse.

Poids=42g. Rdt=32% F=98º(litt:(77)99º-100º)

- Diindole:(XXIXa)
  - Indole: 12g.
  - Sodium: 2,5g.
  - Dichloré: 8,8g.

Poids=12g. Rdt=70% Falc=115º

Analyse: $C_{24}H_{20}N_2$ P.M.=336,5 Calc.%: C 85,70 H 6,00 N 8,33
Tr. : 85,67 6,13 8,26

b) Avec le méthoxy-5 indole et:

(La technique utilisée est absolument la même que précédemment).

1)Dibromo-1,4 butane (XXVb)

- Méthoxy-5 indole: 14,7g.
- Sodium : 2,6g.
- Dibromé: 11g.

Poids=14g. Rdt=80% F=189º (Benz-Ether de Pet.)

Analyse: $C_{22}H_{24}N_2O_2$ P.M.=348,5 Calc.%: C 75,83 H 6,94
Tr. : 75,97 6,80

2) Dibromo-1,5 pentane (XXVIb)

- Méthoxy-5 indole: 5g.
- Sodium : 0,9 g.
- Dibromé: 4,3 g.

Poids=4,2g. Rdt=68% F=112º (alc méth)

Analyse: $C_{23}H_{26}O_2N_2$ P.M.=362,5 Calc.%: C 76,21 H 7,23
Tr. : 76,26 7,10

3) Dibromo-1,6 hexane (XXVIIb)

- Méthoxy-5 indole: 14,7g.
- Sodium: 2,5g.
- Dibromé: 13g.

On opère en présence d'iodure de sodium:

Poids=14,6g. Rdt=81% F(Benz-éther de Pet.)=106º

Analyse: $C_{24}H_{28}O_2N_2$ P.M.=376,5 Calc.%: C 76,55 H 7,50
Tr. : 76,62 7,49

c) Avec le méthoxy-6 indole: (XVIIc) et

1) Dibromo-1,4 butane (XXVc)

- Méthoxy-6 indole : 10g.
- Sodium: 1,9g. (théor.1,6g.)
- Dibromé: 8,5g.

Poids=7,2g. Rdt=61% F(alc éth)=138º

Analyse: $C_{22}H_{24}N_2O_2$ P.M.=348 Calc.%: C 75,83 H 6,94
Tr. : 76,02 7,08

2) Dibromo-1,6 hexane (XXVIIc)

- Méthoxy-6 indole: 8,5g.
- Sodium: 1,6g. (théor:1,4g.)
- Dibromé: 6,5g.

Poids=7,4g. Rdt=67% F(alc éthyl)=99º

Analyse: $C_{24}H_{28}N_2O_2$, P.M.=376,5 Calc.%: C 76,55 H 7,50
Tr. : 76,85 7,63

B/Préparation de polyméthylène bis N,N' gramines: (53-54)

Dans un ballon de 250cm^3, muni d'un agitateur efficace et plongeant dans un bain de glace, on introduit 40cc de dioxanne, 40cc d'acide acétique, 4,1g. d'une solution de formol à 30% et 4,6g. d'une solution aqueuse de diméthylamine à 40%; on ajoute alors goutte à goutte en une demie heure, 1/50gde molécule du diindole, dissout dans 40cm^3 de dioxanne; on agite pendant deux heures, et on laisse une nuit le mélange à la température ordinaire. On ajoute alors 400cc d'eau et on rend alcalin par de la soude 4N. Après alcalinification, on extrait la digramine à l'éther. La solution éthérée est abondamment lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de soude.

a) Avec les diindoles non substitués sur le noyau aromatique:

1) Triméthylène bis N,N' gramine: (XXXIa) CH_3I: 4269CT

A partir de 5,5g. de diindole, (XXIVa), nous avons obtenu 6,9g. de digramine. (XXXIa) Rdt=88%

L'amine fut identifiée sous forme d'oxalate: F=125º

Analyse: $C_{29}H_{36}O_8N_4$ P.M.=568,7 Calc.%: C 61,25 H 6,38 N 9,85
Tr. : 60,94 6,68 9,53

2.) Tétraméthylène bis N,N' gramine: (XXXIIa) Hcl:4223CT
CH_3I:4225CT

5,8g. de diindole (XXVa) nous ont donné:7,2g. d'amine (XXXIIa)

Rdt=90% Chlorhydrate: F=290º (alc-éther)

Analyse:$C_{26}H_{36}N_4Cl_2$ P.M.=475,65 Calc.%: C 65,68 H 7,64 N 11,78
Tr. : 65,45 7,60 11,34

Nous avons aussi fait l'iodométhylate de ce corps, que nous avons recristallisé dans le méthanol:

Analyse:$C_{28}H_{40}N_4I_2$ P.M.=686,7 Calc.%: C 48,90 H 9,88
Tr. : 49,20 9,91

3) Pentaméthylène bis N,N' gramine:(XXXIIIa) Hcl : 4105CT
CH_3I : 4115CT

- Diindole: 6g,2 (XXVIa)
- Digramine:7,5g.(XXXIIIa)
- Rdt=89%

Cette amine fut identifiée sous forme de picrate:

F=182º (acétone-eau)

Analyse:$C_{39}H_{42}O_{14}N_{10}$ P.M.=874,8 Calc.%: C 53,60 H 4,82 16,00
Tr. : 53,45 4,94 15,72

4) Hexaméthylène bis N,N' gramine:(XXXIVa) Hcl:4224CT
CH_3I:4226CT

A partir de 6,3g. de diindole nous avons obtenu 7,4g. d'amine

(Rdt=86%); (XXVIIa) Nous avons fait le chlorhydrate de cette amine: F=172º(alc-éther). (XXXIVa)

Analyse: $C_{18}H_{40}N_4Cl_2\ 2H_2O$ P.M=539,7 Calc.%: C 62,50 H 8,22 N 10,37
Tr. : 62,80 8,53 10,26

5) Décaméthylène bis N,N' gramine: (XXXVa)
7,4g. de diindole (XXVIIIa) nous ont donné 8,8g. de digramine (XXXVa) identifiée sous forme d'oxalate
F=155º Rdt=90%

Analyse: $C_{36}H_{50}O_8N_4$ P.M.=666,9 Calc.%: C 64,84 H 7,56 N 8,40
Tr. : 64,60 7,55 8,43

6) p-Xylylène bis N,N' gramine: (XXX) Hcl: 4270CT
CH_3I: 4271CT

A partir de 6,7g de diindole, (XXIX) nous avons obtenu 7,9g de digramine (XXX) identifiée sous forme d'iodométhylate.
Rdt=88%

Analyse: $C_{32}H_{40}N_4I_2$ P.M.=734,7 Calc.%: C 52,30 H 5,49 N 7,62
Tr. : 52,53 5,67 7,34

Les oxalates, ont été recristallisés dans un mélange méthanol-éthanol.
Les iodométhylates ont été recristallisés dans le méthanol, nous n'avons pu en prendre le point de fusion exact, car ils se décomposent au-dessus de 120º sans fondre.

b) Avec les polyméthylènes bis N,N' méthoxy-5 indoles:
fumarate: 4320CT

1) Tétraméthylène bis N,N' méthoxy-5 gramine: (XXXIIb)

5g. de diindole(XXVb) sont dissous dans 100cc de dioxanne et sont ajoutés goutte à goutte à une solution contenant:

$100cm^3$ d'acide acétique
$100cm^3$ de dioxanne
$3cm^3$ d'une solution de formol à 40%
3,1g. de diméthylamine aqueuse à 40%

On opère à 0º. Après traitement habituel, on obtient la digramine, identifiée sous forme d'oxalate. (XXXIIb)

F(méthanol)=210-212º(avec décomposition) Poids=5,2g. (d'amine) Rdt=79%

Analyse: $C_{32}H_{42}O_{10}N_4$ P.M.=643 Calc.%: C 59,80 H 6,5 N 8,72
Tr. : 59,82 6,49 8,73

2)Pentaméthylène bis N,N'méthoxy-5 gramine: (XXIIIb)Hcl:4272CT
CH_3I:4273CT

A partir de 3,7g. de diindole,(XXVIb) nous avons obtenu 3,9g. d'amine, identifiée à la fois sous forme d'oxalate: F=183º(alc) et d'iodométhylate.(XXXIIIb) Rdt=81%

Analyse: $C_{33}H_{44}O_{10}N_4$ P.M.=657 Calc.%: C 60,35 H 6,75 N 8,53
(oxalate) Tr. : 60,31 6,90 8,28

Analyse: $C_{31}H_{46}O_2N_4I_2$ P.M.=760,8 Calc.%: C 48,85 H 6,15
(iodométhylate) Tr. : 49,14 5,99

3)Hexaméthylène bis N,N' méthoxy-5 gramine: (XXXIVb)fumarate: 4325CT

On opère avec 5g. de diindole,(XXVIIb) comme précédemment, mais avec 40cc de dioxanne, car la solubilité de ce diindole

est beaucoup plus grande.

Poids=5,4g.(d'amine)(XXXIVb) F(oxalate)=220º (avec décomposit)
Rdt=83%

Analyse: $C_{34}H_{46}O_{10}N_4$ P.M.=670,9 Calc.%: C 60,88 H 6,91 N 8,35
Tr. : 60,84 6,91 8,41

c) avec les polyméthylène bis N N' méthoxy-6 indoles:

1)Tétraméthylène bis, N,N' méthoxy-6 gramine:(XXXIIc)fumarate:
4373CT

On dissout 4g. de diindole(XXVc) dans 35cm^3 de dioxanne. Cette solution est ajoutée lentement à 5º, à une solution de dioxanne (35cm^3), acide acétique(35cm^3) 3g. d'une solution de formol à 40%, 3,2g. d'une solution aqueuse de diméthylamine à 40%.

obtenu:4,7g de digramine(XXXIIc), qui fut identifiée sous forme d'oxalate F=170º Rdt=77%

Analyse: $C_{32}H_{42}O_{10}N_4$ P.M=642,9 Calc.%: C 59,80 H 6,59 N 8,72
Tr. : 60,42 6,77 8,56

2)Hexaméthylène bis N,N'méthoxy-6 gramine:(XXXIVc)fumarate:
4376CT

On opère comme précédemment. A partir de 4g. de diindole(XXVIIc), nous avons obtenu 3,95g. d'amine(XXXIVc), identifiée sous forme d'oxalate: F=172º(alc.) Rdt=75%

Analyse: $C_{34}H_{46}O_{10}N_4$ P.M=671 Calc.%: C 60,88 H 6,91 N 8,35
Tr. : 60,61 7,08 8,19

Préparation de quelques bis N,N' tryptamines

La préparation des diméthyl et diéthyl tryptamines nécessaires à la réaction a été décrite précédemment au chapitre II.

I/ Bis N N' tryptamines non substituées:

a) Avec la diméthyltryptamine: (XXIIa $R=R'=CH_3$).
et
1) Le dibromo-1,5 pentane: (XLIVa $R=CH_3$) Hcl: 4194CT

- Essai dans un mélange ammoniac-éther.
Dans un ballon de 500cm^3, muni d'un agitateur efficace, et refroidi dans un bain acétone-carboglace à -40º, on introduit 150 cm^3 d'ammoniac liquide; on ajoute 0,2g. de nitrate ferrique, puis 1g. de sodium par petits morceaux, jusqu'à décoloration. On ajoute alors 5g. de diméthyl tryptamine finement pulvérisée, puis après un quart d'heure, environ 0,3g. d'iodure de sodium et lentement goutte à goutte, le dibromopentane(4,8g.) dans 20cm^3 de D.M.F.
On ajoute ensuite 100cm^3 d'éther; on laisse environ huit heures à -40º. Puis, en continuant l'agitation, on laisse le mélange revenir à la température ordinaire en douze heures. Un précipité de bromure de sodium, se forme au cours de la réaction, le produit de la réaction est extrait avec 400cc d'éther après addition de 300cm^3 d'eau. On lave la couche éthérée abondamment à l'eau; on sèche. Après évaporation de l'éther, on obtient l'amine huileuse. (XLIVa)

Poids=4,5g. Rdt=75%

Cette amine est purifiée par son oxalate: F=185º (alcool éther)

Poids d'amine purifiée=3,5g. Rdt=55,5%

Le chlorhydrate se fait alors avec un rendement pratiquement quantitatif.

Chlorhydrate: F=200º(alc-éther)

Analyse: $C_{29}H_{42}N_4Cl_2$ P.M.=517 Calc.%: C 67,40 H 8,19 N 10,80
Tr. : 67,33 8,05 10,66

Oxalate: F=185º (alc-éth.)

Analyse: $C_{33}H_{46}N_4O_9$ P.M=642,76 Calc.%: C 61,66 H 7,21 N 8,72
Tr. : 61,41 7,30 8,46

Iodométhylate: F=259º (méthanol)

Analyse: $C_{31}H_{46}N_4I_2$ P.M=728,7 Calc.%: C 51,10 H 6,36
Tr. : 51,16 6,18

-Essai dans le D.M.F. à 150º: On chauffe à reflux pendant 4 heures, 5g. de diméthyltryptamine, sodée dans l'ammoniac liquide par 0,8g. de sodium, avec le dibromopentane en solution dans 60cm^3 de D.M.F. en présence d'iodure de sodium (0,3g.).
Après chauffage, on extrait la diamine à l'éther.
Un essai de distillation sur 1g. échoue, mais permet de séparer 0,1g. de diméthyltryptamine.

obtenu= 4,6g. d'amine Rdt=67,5%

L'amine est beaucoup plus colorée que dans l'expérience précédente, mais donne un oxalate de même point de fusion que celui obtenu précédemment.
Nous avons finalement constaté que le milieu le plus favorable à la réaction était le mélange D.M.F.-ammoniac liquide. C'est

C'est dans ce mélange que nous avons effectué toutes les autres réactions décrites ci-après:

2) Dibromo-1,3 propane: diméthyltryptamine: 3g.
(XLIIa R=CH_3) Sodium : 0,55g.
Hcl.: 4216CT bromé: 1,5g.

Nous avons obtenu 2,3g. d'oxalate recristallisé .
Rdt=48% F=165º (méthanol)

Analyse: $C_{31}H_{40}O_8N_4$ P.M=596,7 Calc.%: C 62,40 H 6,76 N 9,39
Tr. : 62,15 6,75 9,10

3) Dibromo-1,4 butane: A partir de 5g. de diméthyltryptamine, 0,85g. de sodium, et 3g. de bromé, nous avons obtenu 5,4g. d'oxalate recristallisé. F=182º Rdt=66%
(XLIIIa R=CH_3)
Hcl: 4217CT

Analyse: $C_{32}H_{42}O_8N_4$ P.M=610,7 Calc.%: C 62,93 H 6,93 N 9,18
Tr. : 62,67 7,09 9,18

4) Dibromo-1,6 hexane: diméthyltryptamine: 6,8g.
(XLVa R=CH_3) sodium: 0,8g.
Hcl: 4200CT dibromé: 3,9g.

Nous avons obtenu 6,5g. d'amine brute.
Après purification, par l'intermédiaire de l'oxalate, il reste 4g2 d'amine.
Rdt=50,5% F=167º

Analyse: $C_{34}H_{46}O_8N_4$ P.M=638,7 Calc.%: C 63,93 H 7,26 N 8,77
Tr. : 64,29 7,18 8,65

5) Dibromo-1,10 décane: diméthyltryptamine: 5g.

(XLVIa R=CH_3) sodium: 0,85g.

Hcl. 4218CT bromé: 3,8g.

Un excès de D.M.F. fut nécessaire dès le début, pour éviter la cristallisation du bromé non soluble dans l'ammoniac liquide.

obtenu:4,8g. d'oxalate recristallisé. Rdt=52% F=171º

Analyse: $C_{38}H_{54}O_8N_4$ P.M.=695 Calc.%: C 65,68 H 7,83 N 8,06

Tr. : 65,80 7,96 8,10

6) Bis (chlorométhyl)1,4 benzène:

(XLVII) sodium: 0,6g.

Hcl:4197CT diméthyltryptamine: 4g.

CH_3I:4198CT dichlorométhylbenzène: 1,7g.

On observe au cours de la réaction, la formation d'un composé verdâtre, insoluble dans l'éther et le benzène, non identifié. On obtient 3,1g. d'amine (après purification par l'intermédiaire de l'oxalate) Rdt=62%

Chlorhydrate: F=280º (alc-éther).

Analyse: $C_{32}H_{40}N_4Cl_2$ P.M.=551 Calc.%: C 69,70 H 7,33 N 10,17

Tr. : 69,57 7,33 9,91

(Iodométhylate): F=286º (méthanol)

Analyse: $C_{34}H_{44}N_4I_2$ P.M.=7647 Calc.%: C 53,65 H 5,82

Tr. : 53,69 5,97

b) Avec la diéthyltryptamine: et

1)Dibromo-1,3 propane: Diéthyltryptamine: 6g.

(XLIIa R=C_2H_5) sodium: 1g.

Hcl:4219CT bromé:2,9g.

obtenu: 4,8g. d'oxalate recristallisé Rdt: 52,5% F=165-6º

Analyse: $C_{35}H_{48}N_4O_8$ P.M.=652,8 Calc.%: C 64,39 H 7,41 N 8,58
Tr. : 64,15 7,51 8,56

2) Dibromo-1,4 butane: Diéthyltryptamine: 5g.
(XLIIIa R=C_2H_5) sodium: 0,9g.
Hcl: 4220CT dibromé: 3g.

obtenu: 5,7g. d'oxalate recristallisé. Rdt=74% F=174º

Analyse: $C_{36}H_{50}N_4O_8$ P.M.=666,8 Calc.%: C 63,14 H 7,65 N 8,18
Tr. : 63,24 7,59 8,14

3) Dibromo-1,5 pentane: Diéthyltryptamine: 6g.
(XLIVa R=C_2H_5) sodium: 0,85g.
Hcl: 4196CT dibromé: 3,5g.

obtenu: 4,5g. d'amine purifiée, identifiée sous forme d'oxalate.
Rdt=64% F=106º

Analyse: $C_{37}H_{52}N_4O_8$ P.M.=680,9 Calc.%: C 65,27 H 7,70 N 8,23
Tr. : 65,00 7,80 8,06

4) Dibromo-1,6 hexane: Diéthyltryptamine: 5,5g.
(XLVa R=C_2H_5) sodium: 0,9g.
Hcl: 4221CT dibromé: 3,3g.

obtenu: 6,1g. d'oxalate recristallisé. Rdt=69% F=155º

Analyse: $C_{38}H_{54}N_4O_8$ P.M.=695 Calc.%: C 65,68 H 7,83 N 8,06
Tr. : 65,45 8,02 7,82

5) Dibromo-1,10 décane: Diéthyltryptamine: 5g.
(XLVIa R=C_2H_5) sodium: 0,85g.
Hcl: 4222CT dibromé: 3,8g.

obtenu: 5,4g. d'oxalate recristallisé. Rdt=62% F=144º

Analyse: $C_{42}H_{62}N_4O_8$ P.M.=751 Calc.%: C 67,17 H 8,32 N 7,46
Tr. : 67,03 8,31 7,30

6) Bis(chlorométhyl)1,4-benzène: (XLVIIa R=C_2H_5) Hcl: 4199CT
Diéthyltryptamine: 6g.
sodium: 0,8g.
dichlorométhylbenzène: 2,8g.

obtenu: 3,9g d'amine purifiée. Rdt: 52,5% F(oxalate): 110º (alc.méth.)

Analyse (oxalate): $C_{40}H_{50}N_4O_8$ P.M=714,9 Calc.%: C 65,55 H 7,15 N 7,65
Tr. : 65,24 7,05 7,78

-Les oxalates de diméthyltryptamines doublées ont été recristallisés dans l'alcool méthylique, ceux correspondants à la diéthytryptamine dans l'alcool éthylique.

II/ Bis N,N' méthoxy-5 tryptamines:

La technique est la même que celle décrite pour les tryptamines simples: dans un ballon de 500cc, muni d'un agitateur efficace et plongeant dans un bain à -40º, on introduit 200cc d'ammoniac, on ajoute le sodium en présence de nitrate ferrique, puis l'amine, enfin après une demie heure le dibromé dans 100cc d'un mélange D.M.F.-éther. On laisse douze à quinze heures. Le mélange est extrait à l'éther. On purifie l'amine, par l'intermédiaire de son oxalate, qui sert de produit d'identification. Nous indiquons ici, le rendement par rapport à l'oxalate recristallisé.

a) Avec la méthoxy-5 diméthytryptamine: (XXIIIb $R=CH_3$)

Sodium: 0,65g. (théor:0,46g.)

Méthoxy-5 diméthyltryptamine: 4,4g. (1/50 de mole)

et

1)Dibromo-1,3 propane: 2,1g. (XLIIb $R=CH_3$) fumarate: 4318CT

obtenu: 2,2g. d'oxalate recristallisé. F=208º Rdt=33%

Analyse: $C_{33}H_{44}O_{10}N_4$ P.M.=65,67 Calc.%: C 60,35 H 6,75 N 8,53

Tr. : 60,53 6,90 8,34

2)Dibromo-1,4 butane: 2,2g. (XLIIIb $R=CH_3$) fumarate: 4321CT

obtenu: 3,5g. d'oxalate recristallisé. Rdt=52% F=203º

Analyse: $C_{34}H_{46}O_{10}N_4$ P.M.=670,8 Calc.%: C 60,88 H 6,91 N 8,35

Tr. : 60,75 6,94 8,53

3)Dibromo-1,5 pentane: 2,3g. (XLIVb $R=CH_3$) fumarate: 4323CT

obtenu: 3,7g d'oxalate Rdt:54% F=165º

Analyse: $C_{35}H_{48}O_{10}N_4, 1/2H_2O$ P.M.=694 Calc%: C 60,52 H 6,99 N 8,08

Tr. : 60,67 6,95 8,12

4) Dibromo-4,6 hexane: 2,5g (XLVIb $R=CH_3$) fumarate: 4326CT

obtenu:3,8g. d'oxalate Rdt=54% F=200º

Analyse: $C_{36}H_{50}O_{10}N_4$ P.M=699 Calc.%: C 61,87 H. 7,21 N 8,02

Tr. : 61,33 7,43 7,99

5) Bis(chlorométhyl-1,4 benzène: 1,9g. (XLVIIb $R=CH_3$)

fumarate: 4328CT

obtenu:3,75g. d'oxalate. Rdt=52% F=213º

Analyse: $C_{38}H_{46}O_{10}N_4$ P.M.=718 Calc.%: C 63,49 H 6,45 N 7,80

Tr. : 63,57 6,44 7,59

b) Avec la méthoxy-5 diéthyltryptamine: (XXIIIb R=C_2H_5)

sodium: 0,65g. (théor:0,46g)

méthoxy-5 éthyltryptamine: 5g (1/50 de mole)

1) Dibromo-1,3 propane: 2,1g. (XLIIb R=C_2H_5) fumarate:4319CT
obtenu:2,4g. d'oxalate Rdt:34% F=164º

Analyse:$C_{37}H_{52}O_{10}N_4$ P.M.=712 Calc.%: C 62,35 H 7,36 N 7,85
Tr. : 62,12 7,33 7,97

2) Dibromo-1,4 butane: 2,2g. (XLIIIb R=C_2H_5)fumarate:4322CT
obtenu:3,6g d'oxalate recristallisé Rdt:50% F=165º

Analyse:$C_{38}H_{54}O_{10}N_4$ P.M.=726 Calc.%: C 62,79 H 7,49 N 7,71
Tr. : 62,65 7,56 7,79

3) Dibromo-1,5 pentane:2,3g. (XLIVb R=C_2H_5) fumarate:4323CT
obtenu: 4,1g. d'oxalate Rdt=55% F=163º

Analyse:$C_{39}H_{56}O_{10}N_4$ P.M.=740 Calc.%: C 63,35 H 7,67 N 7,56
Tr. : 62,95 7,76 7,51

4)Dibromo-1,6 hexane: 2,5g. (XLVb R=C_2H_5) fumarate:4327CT
obtenu: 3,9 d'oxalate. Rdt=51% F=98º

Analyse:$C_{40}H_{58}O_{10}N_4,1/2H_2O$ P.M=763 Calc.%: C 62,88 H 7,70 N 7,30
Tr. : 63,01 7,81 6,97

5)Bis(chlorométhyl)-1,4benzène:1,9g. (XLVIIb R=C_2H_5)fumarate:
4329CT

obtenu:3,7g. d'oxalate Rdt=48% F=194º

Analyse:$C_{42}H_{54}O_{10}N_4,1/2H_2O$ P.M=781 Calc.: C 64,61 H 6,97 N 7,16
Tr. : 64,40 7,12 7,05

Comme précédemment, les oxalates furent recristallisés dans le mélange alcools éthylique-méthylique en série diméthyle et dans l'alcool éthylique en série diéthyle.

III/ Bis N,N' méthoxy-6 tryptamines.

La technique utilisée est la même que celle décrite précédemment.

a) Méthoxy-6 diméthyl tryptamine: (XXIIIc $R=CH_3$)

Sodium: 0,65g.
Méthoxydiméthyltryptamine: 4,4g. (1/50 de mole)
et:

1) Dibromo-1,4 butane: 2,2g. (XLIIIc $R=CH_3$) fumarate: 4374CT
obtenu: 3,7g. d'oxalate recristallisé. Rdt=54% F=197°

Analyse: $C_{34}H_{46}O_{10}N_4$ P.M=670,9 Calc.%: C 60,88 H 6,91 N 8,35
Tr. : 60,64 7,20 8,44

2) Dibromo-1,6 hexane: 2,4g. (XLVc $R=CH_3$) fumarate: 4377CT
obtenu: 3,6g. d'oxalate. Rdt=51% F=182°

Analyse: $C_{36}H_{50}O_{10}N_4$ P.M.=699 Calc.%: C 61,87 H 7,21
Tr. : 61,86 7,13

b) Méthoxy-6 diéthyltryptamine: (XXIIIc $R=C_2H_5$)

Sodium: 0,65g.
Méthoxy-6 diéthyltryptamine: 5g. (1/50 de mole):
et

1)Dibromo-1,4 butane: 2,2g. (XLIIIc $R=C_2H_5$) fumarate: 4375CT
obtenu: 3,6g. d'oxalate Rdt=49,5% F=172º

Analyse: $C_{38}H_{54}O_{10}N_4$ P.M=726 Calc.%: C 62,79 H 7,49
Tr. : 62,41 7,81

2)Dibromo-1,6 hexane: 2,4g. (XLVc $R=C_2H_5$) fumarate: 4378CT
obtenu: 3,9g. d'oxalate Rdt=52% F=106º

Analyse: $C_{40}H_{58}O_{10}N_4$ P.M=754 Calc.%: C 62,15 H 7,87
Tr. : 62,11 8,02

Action du chlorure d'oxalyle sur les diindoles: (Tableau X)

A une solution de 21g. du diindole (XXVIa) dans 600cc d'éther anhydre, on ajoute à 0º, en agitant 17cc de chlorure d'oxalyle dans 20cc d'éther anhydre; le composé obtenu(XXXVIa) est filtré et lavé à l'éther. Poids: 25g. Rdt=92%

A/ Pentaméthylène bis N,N' indolyl-3 glyoxylamides: (XXXVIIa)

a)R=H

11g. du chlorure obtenu précédemment sont mis à réagir avec l'ammoniac en solution aqueuse.

obtenu: 8,5g. Rdt=81% F=197º (T.H.F.-alcool)

Analyse: $C_{25}H_{24}N_4O_4$ P.M.=444 Calc.%: 67,55 H 5,44
Tr. : 67,75 5,60

b)R=CH_3

A partir de 14g. de chlorure, nous avons obtenu 9g. d'amide.
Rdt=64% F=168º (alcool-eau)

Analyse: $C_{29}H_{32}N_4O_4$ P.M.=500 Calc.%: C 69,58 H 6,44
Tr. : 69,26 6,45

c) $R=C_2H_5$

10g. de chlorure nous ont fourni 9,5g. de glyoxylamide
Rdt=80% F=136º

Analyse: $C_{33}H_{40}N_4O_{41}H_2O$ P.M=574 Calc.%: C 68,96 H 7,37 N 9,75
Tr. : 68,98 7,16 9,45

B/ Pentaméthylène bis N,N' tryptamines: (XXXVIIIa)
Nous n'avons pu identifier les produits de la réduction des glyoxylamides précédents; le seul dérivé bien cristallisé, le fumarate nous ayant donné une analyse fausse.

Préparation de la Bis-N,N' pentaméthylène 4 tryptamine: (XLIa)

a) N N' pentaméthylène-33' formyl diindole: (XXXIXa)(Ø9) (30)

A une solution refroidie à 0º, de 15,3g. d'oxychlorure de phosphore, dans 100cm^3 de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte une solution de 15g. de NN' pentaméthylène diindole dans 50cm^3 de diméthylformamide. On laisse revenir à la température ordinaire en deux heures en agitant.
On ajoute alors 50g. de glace, puis une solution de 19g. de soude dans 100cm^3 d'eau. On porte à ébullition, puis on refroidit dans la glace; le produit obtenu est filtré, lavé à l'eau et à l'éther.

obtenu:15g. d'aldéhyde XXXIXa Rdt=84% F=187º (méthanol)

Analyse: $C_{23}H_{22}N_2O_2$ P.M=358,4 Calc.%: C 77,07 H 6,19
Tr. : 77,08 5,98

b)condensation avec le nitrométhane: (29,30)

9g. du dialdéhyde précédent sont chauffés dans 100cm^3 de nitrométhane, en présence d'acétate d'ammonium (2,5g), sous atmosphère d'azote, pendant deux heures à reflux; on refroidit dans la glace, obtenant ainsi après essorage et sèchage 8,6g. de nitrostyrène (XLa)

Rdt=78% F=154º (alc. éth.)

Analyse: $C_{25}H_{24}N_4O_4$ P.M.=444,5 Calc.%: C 66,65 H 5,59
Tr. : 66,91 5,29

c)réduction: (81) 5g. du produit précédent sont ajoutés progressivement, sous atmosphère d'azote à une solution agitée de 3g. d'aluminohydrure, dans 200cm^3 de tétrahydrofuranne. On chauffe 5 heures à reflux. Après traitement habituel, avec une solution de tartrate double de sodium et de potassium, la solution est filtrée, le T.H.F. évaporé et le résidu extrait à l'acide chlorhydrique. On obtient une quantité importante de produit, insoluble dans l'acide chlorhydrique et dans les solvants usuels.

Nous n'avons pu identifier, ni le chlorhydrate, ni le dérivé benzoylé, de la diamine obtenue.(XLIa). Seul l'oxalate a été obtenu bien cristallisé.

Poids:1,4g. F=168º

Analyse: $C_{29}N_{36}N_4O_8$ P.M.=568,65 Calc.%: C 61,25 H 6,38
Tr. : 60,14 6,73

Nous n'avons pu avoir mieux que le résultat indiqué ci-contre.

Acide pentaméthylène bis N,N'-indolyl-3 acétique:

a)Pentaméthylène bis N,N' indolyl-3 acétonitrile:

A une solution de 10g. de pentaméthylène bis, N,N' gramine dans 40cm^3 d'alcool absolu, on ajoute à 5º, 8g. d'iodure de méthyle. Après deux heures, le précipité est filtré, lavé à l'éther.

Poids:16,5g. Rdt=90% F=200º(avec décomposition notable dès 120º)

9g. de l'iodométhylate obtenu sont chauffés pendant 5 heures à 100 º, avec une solution de 5g.5 de cyanure de potassium dans 50cm^3 d'eau. L'huile obtenue se solidifie par refroidissement.

Poids=4,1g F=70-72º

Nous n'avons pu trouver aucun solvant de recristallisation de ce corps et le produit obtenu par chromatographie sur alumine, de 2g. du nitrile, ne nous a pas permis une purification suffisante, pour pouvoir l'identifier par analyse.

b)Acide pentaméthylène bis N,N' indolyl-acétique:

2g. du dinitrile obtenu précédemment sont chauffés à ébullition dans 20cm^3 d'alcool additionnés de 5cm^3 d'eau, avec 5g. de potasse pendant 70 heures; le nitrile passe progressivement en solution. Après évaporation de l'alcool, on ajoute de l'eau et on acidifie; l'acide précipite. Nous n'avons pu non plus le recristalliser et sa chromatographie dans le benzène sur acide silicique, ne nous a donné aucun résultat intéressant.

c)Pentaméthylène bis, N,N' tryptamine:

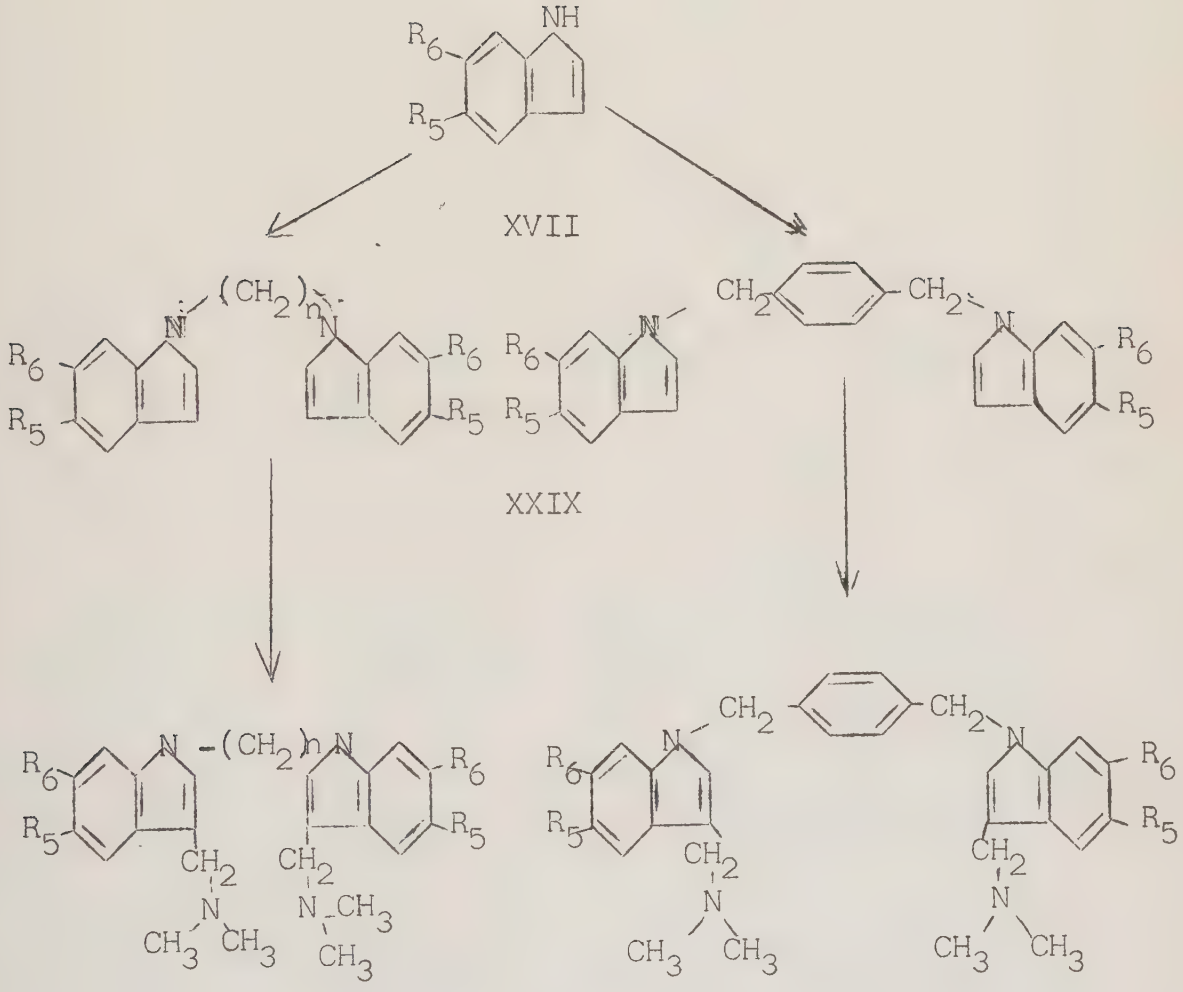
2g. du dinitrile ont été réduits sous azote par 1g. d'aluminohydrure dans 80cm^3 de T.H.F. Après traitement habituel, on obtient l'amine(1,2g.) après extraction à l'acide chlorhydrique,nous n'avons pu obtenir aucun dérivé du produit formé.

Tableau IX

a = R_5= H R_6 = H

b R_5= CH_3O R_6 = H

c R_5= H R_6 = CH_3O



XVII

XXIX

XXX

	Diindoles	Digramines
n = 3	XXIV	XXXI
= 4	XXV	XXXII
= 5	XXVI	XXXIII
= 6	XXVII	XXXIV
=10	XXVIII	XXXV

Tableau X

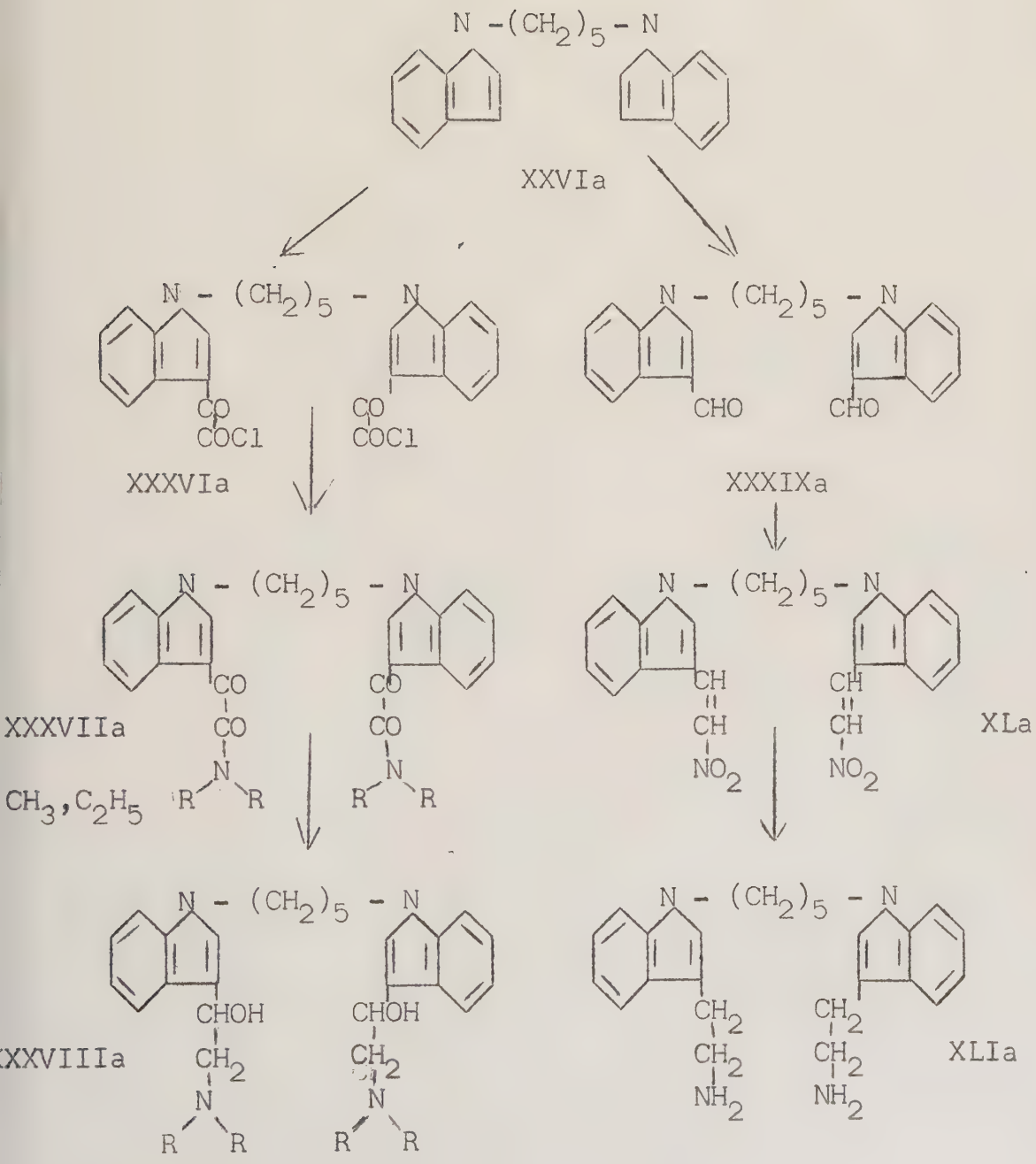
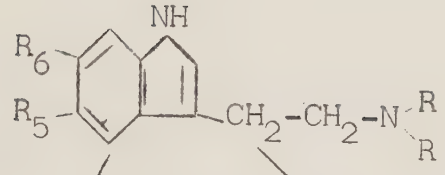

N -(CH2)5 - N
XXVIa
N - (CH2)5 - N
CO
COCl
CO
COCl
XXXVIa
N - (CH2)5 - N
CHO
CHO
XXXIXa
XXXVIIa
CH3,C2H5
XLa
XXXVIIIa
XLIa

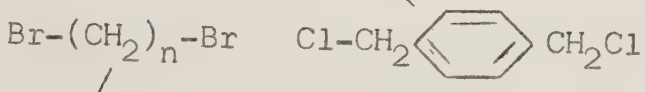
Tableau XI

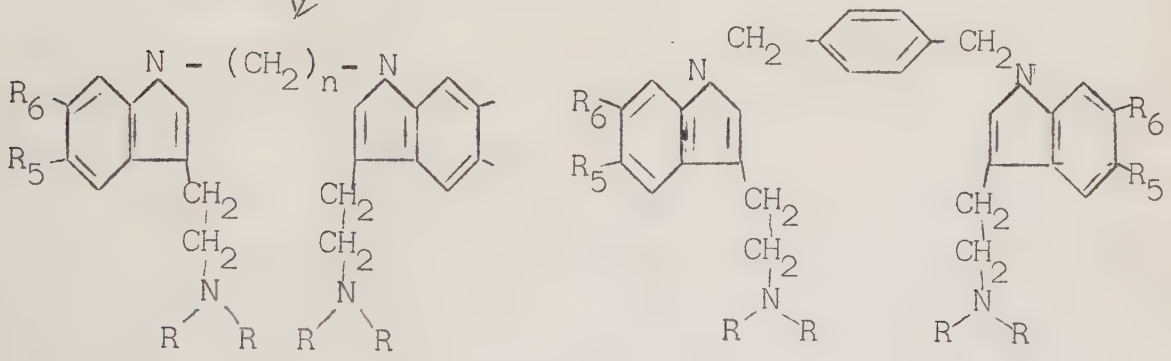
a R_5= H R_6= H
b R_5= CH_3O R_6= H
c R_5= H R_6=CH_3O

R = CH_3, C_2H_5

XXIII







XLVII

n = 3 XLII
= 4 XLIII
= 5 XLIV
= 6 XLV
=10 XLVI

C H A P I T R E IV

Préparation de quelques polyméthylène bis 2,2' tryptamines

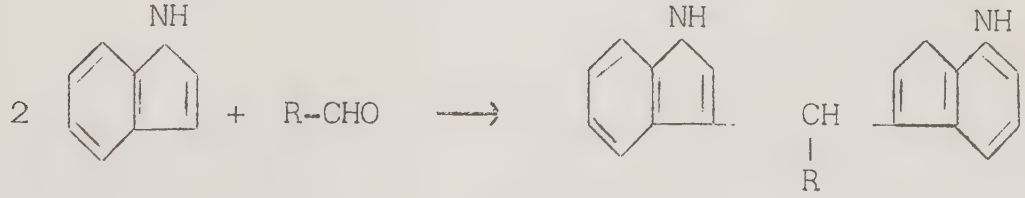
Partie Théorique:

Généralités:Parmi les méthodes décrites dans la littérature qui permettent d'obtenir des indoles doublés, il faut citer:

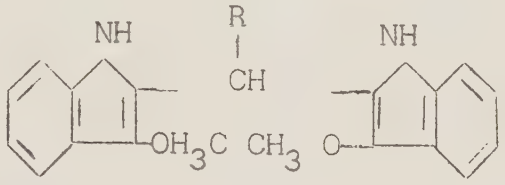
1/Condensation d'indoles avec des composés carbonylés:

Ce mode de doublement consiste à faire réagir un magnésyl-indole avec un aldéhyde ou une cétone (89,90)et donne naissance à des diindolyl-méthane ces composés conduisent par oxydation aux méthènes correspondants.

Dans certains cas, on peut même réaliser la condensation directe d'un indole avec un aldéhyde, formol(91,92),aldéhyde benzoïque(93,94) en présence de chlorure de zinc ou avec certaines cétones(65) dans l'acide acétique:phénylacétone(96),pyridine-4 carboxaldéhyde.(97).

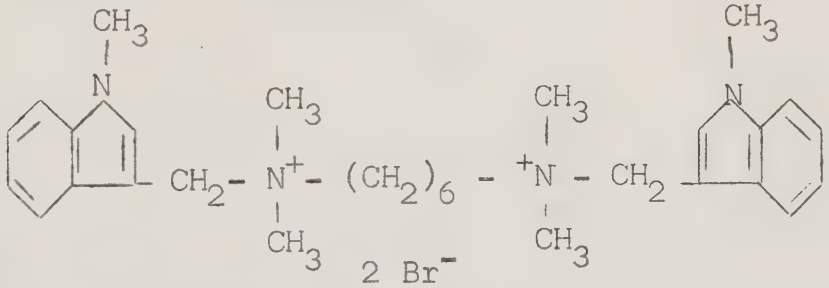


La condensation se fait alors en position 3; en bloquant cette position, certains auteurs ont réussi la condensation en position 2. (95)



2/Produits doublés à partir de la gramine:

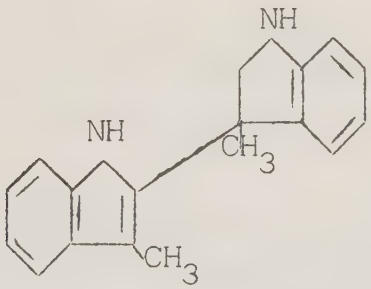
La réaction des indoles avec le formol, explique assez bien la présence de produits doublés, souvent observés(66) comme sous-produits des réactions de fabrication des gramines. A partir de ces corps,ont d'ailleurs été obtenus un assez grand nombre de produits doublés. Par exemple,Gray(67) à partir de la méthyl-1 gramine,obtient par réaction avec le dibromohexane un sel quaternaire de bis(indole N-méthylgramine).



On peut aussi utiliser la réaction avec la pipérazine, de la gramine.(68)

3/Dimères de l'indole:

Cette étude a fait l'objet de nombreux travaux: (69,98) ces corps sont obtenus par chauffage de l'indole en milieu acide et conduisant suivant les conditions utilisées à des mélanges différents de produits de structure complexe du type I.



I

la liaison peut être aussi en 3-3' (99-100-101). Ces corps II se transforment par chauffage avec de l'acide de brombydrique III.

-Par chauffage de l'indole en tube scellé avec du soufre, on peut obtenir des produits du même typeII (102)

II III

En opérant avec les mêmes réactifs, mais dans le diméthylformamide à 140º, on obtient des diindoles réunis entre eux par une chaine souf. ée qui peut être fixée en position 2 ou 3 ou les deux à la fois suivant les conditions. (103)

Une application intéressante est la préparation de 22'-thiotryptophane par réaction avec S_2Cl_2. (104)

$R = CH_2-C(CO_2C_2H_5)_2$
$NH-CO-CH_3$

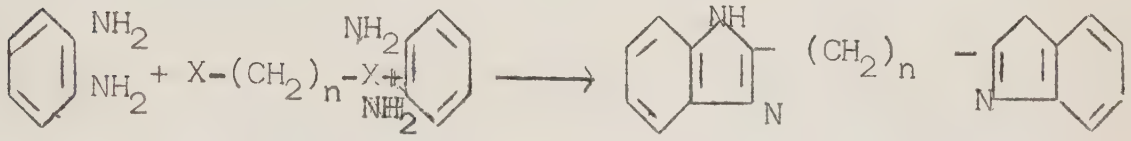
Les réactions décrites précédemment conduisent surtout à des produits doublés en 3, et sont pour nous d'un intérêt assez limité puisque ce sont les produits doublés en 2 qui retiennent ici notre attention. Nous avons donc dû faire appel à d'autres réactions.

Deux types de méthodes étaient à priori envisageables:

-Un premier type de méthodes consistait à partir d'un indole ou d'une tryptamine déjà formée et à relier ces molécules par une chaine; nous en avons vu deux exemples: tryptamines doublées en 5 étudiées par Woolley et celles doublées en 1 dont nous avons parlé précédemment. Une telle méthode n'est pas utilisable pour fabriquer des produits doublés en 2, car cette position n'est pas assez réactive pour qu'on puisse y fixer directement une chaine. Il nous a donc fallu chercher d'autres voies d'accès à ces composés.

-Le second type de méthode envisageable consiste à doubler une réaction classique de synthèse indolique, c'est à dire à former

en une seule étape 2 noyaux indole en faisant réagir un corps symétrique bifonctionnel. Un tel type de méthode avait été utilisé par Thomas pour faire des bisiminazoles, corps assez voisins de ceux que nous avons synthètisés. Ces corps étaient obtenus par réaction de l'orthophénylène diamine sur un dichlorhydrate d'iminoéther.(105)

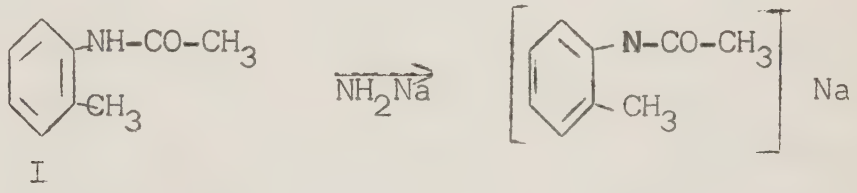


$$X = -C\,(OC_2H_5) = NH_2Cl$$

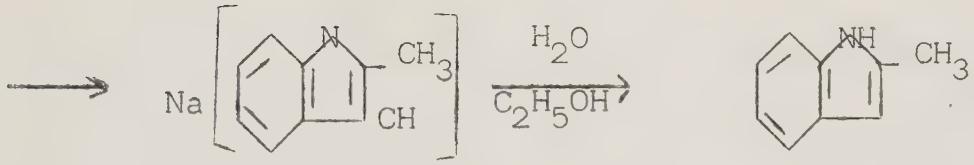
Nous avons eu recours à ce type de méthode pour obtenir des diindoles doublés en 2, en utilisant la réaction de Madelung; cette synthèse consiste en une cyclisation d'un O-toluidide à température élevée en présence de divers agents. On peut par exemple obtenir le méthyl-2 indole II par distillation de l'acétyl O-toluidine I en présence de poudre de zinc(57) ou par chauffage en atmosphère d'hydrogène à 360-380º(58), dans les deux cas, le rendement est très faible. Celui-ci peut être amélioré par l'utilisation d'agents de cyclisation plus efficaces, qui peuvent porter le rendement à 85% dans certains cas, et dont la nature dépend de l'ortho toluidide utilisé.

Agents de cyclisation: Divers agents de cyclisation ont été préconisés, surtout en ce qui concerne celle de O-formo-toluide(63) en indole. Le tertiobutylate de potassium a été beaucoup utilisé et donne un rendement de 40% en indole; on peut aussi utiliser l'O-toluinosodium (60,61) en présence de formiate de potassium. L'amidure de sodium est inefficace; mais si à l'amidure, on ajoute du

sulfate de potassium anhydre ou de l'acétate de potassium on a un rendement de 35%.(62) Tous les agents à base de potassium ont été utilisés: potassium dans l'ammoniac liquide amidure de potassium, méthylate et éthylate de potassium à 300-360º.(60) Dans le cas d'une cyclisation conduisant à un indole ayant une chaine en 2, l'amidure de sodium convient parfaitement et a été utilisé pour préparer le méthyl-2 indole. C'est le procédé décrit par Allen et Allan (64) dans "Organic Synthèses", qui est une modification du procédé de Verley;(63)



I



II

Application à la préparation de diindoles:

Nous avons essayé d'appliquer cette réaction à des diortho-toluidides réunis entre eux par une chaine aliphatique. Une double cyclisation conduit à un diindole dont les deux noyaux indoliques sont réunis par une chaine aliphatique en 2.

Nous avons ainsi préparé des diindoles liés entre eux par une chaine à 4,5 et 8 carbones, à partir des diamides obtenus par réaction de deux molécules d'O-toluidine sur une molécule du chlorure du diacide par la méthode classique d'amidification dans la pyridine ou dans le mélange benzène-pyridine.

Le chlorure d'oxalyle(34) a réagi facilement avec ces diindoles pour donner les dichlorures de diindolyl-3,3' glyoxylyle, qui ont été convertis en glyoxylamides (Rdts:70 à 90%) par réaction avec des amines. Les glyoxylamides même substitués en 2, par opposition à ceux substitués en 1, subissent la réduction totale, comme l'a montré Ames,(38) par chauffage à reflux dans le tétrahydrofuranne pendant douze heures, avec de l'hydrure double d'aluminium et de lithium. C'est ce que nous avons constaté et nous avons ainsi préparé les polyméthylène-bis 2,2' tryptamines diméthylées et diéthylées correspondant à ces diindoles (Rdt:70 à85%)

Les amines primaires n'ont pu être obtenues de manière satisfaisante par cette méthode; la réduction des glyoxylamides correspondant à ces amines est difficile et compliquée; nous avons donc préparé ces amines soit par débenzylation catalytique de la diamine tétrabenzylée comme le fait Ames,(38) soit par la méthode qui passe par l'intermédiaire du dialdéhyde et du dinitrostyrène réduit dans une dernière opération pour donner l'amine primaire.

Technique utilisée:

On chauffe progressivement à 240-260º, le diamide et l'amidure de sodium, intimement mélangés; on opère sous azote. Une homogénéisation permanente est nécessaire à la bonne marche de la réaction. Avec les diamides en C_5 et C_8, fondant vers 170º,le mélange réactionnel est fondu avant que ne commence la réaction,

ce qui facilite l'homogénéisation. Mais le diamide correspondant à l'acide adipique, fondant à 222º, la réaction commence alors que le mélange apparait entièrement solide; à aucun moment le mélange ne se liquéfie complètement dans ce cas, et la réaction semble avoir lieu entre deux solides, ce qui explique que dans le produit final, on trouve une quantité importante de diamide n'ayant pas réagi.

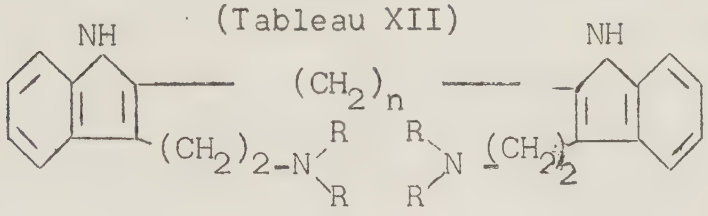
Le mélange est maintenu pendant dix minutes à 240º et se solififie pendant ce temps; après refroidissement, il est repris par l'eau et l'alcool; le diindole est extrait à l'éther ce qui permet de séparer le diamide n'ayant pas réagi.

Résultats: Nous avons préparé les diindoles reliés par une chaine de 4, 5,8 carbones avec des rendements voisins de 50%.
Par contre, la cyclisation du diamide qui aurait dû nous donner le diindole à pont en C_2, ne nous a donné aucun produit isolable après chauffage dans les mêmes conditions.

Les diamines diméthylées et diéthylées ont été préparées sans difficultés comme indiqué précédemment. En ce qui concerne les amines primaires, nous avons pu débenzyler catalytiquement l'amine tétrabenzylée dans la série du tétraméthylène bis 2,2' indole; l'amine primaire fut identifiée par son dérivé avec l'anhydride phtalique. Dans les autres séries, nous n'avons pu débenzyler les amines même à 80º dans l'acide acétique sous six atmosphères. Nous avons essayé d'utiliser dans ce cas, la méthode qui passe par l'intermédiaire du dialdéhyde, et mentionnée précédemment, (30) mais elle ne nous a pas donné de résultats satisfaisants.

Polyméthylène bis 2,2' tryptamines

(Tableau XII)



nº	n	R	Sel donné en pharmacologie	nº CT
LIIIa	4	H	Base	4201
	"	CH_3	chlorhydrate	4168
	"	"	iodométhylate	4169
	"	C_2H_5	chlorhydrate	4170
	"	CH_2-C_6H_5	Base	4171
LIIIb	5	CH_3	Fumarate	4366
	"	"	iodométhylate	4367
	"	C_2H_5	fumarate	4368
LIIIc	8	CH_3	chlorhydrate	4172
	"	"	iodométhylate	4173
	"	C_2H_5	chlorhydrate	4174
	"	CH_2-C_6H_5	Base	4175

Limites: Nous avons essayé d'étendre cette réaction à la préparation de polyméthylène bis 2,2' méthoxy-5 indoles. Par réaction de l'amino-2 méthoxy-5 toluène, sur le chlorure d'adipoyle nous avons bien obtenu le diamide attendu, mais la cyclisation a échoué, par suite de l'intervention du groupement méthoxy au cours du chauffage avec l'amidure de sodium.

En utilisant les conditions de chauffage habituelles, la réaction démarre brutalement, voire de façon explosive, vers 170º. Nous n'avons pu isoler aucun produit avec de telles conditions. Nous avons essayé de travailler à une température moins élevée (cependant, on ne peut trop l'abaisser sans empêcher la cyclisation), et de modérer la réaction par l'emploi d'un milieu réactionnel liquide (oxyde de phényle).

Opérant ainsi, nous avons pu obtenir une petite quantité du diindole cherché, en méthylant le produit de la réaction, qui était soluble dans la soude et en le chromatographiant. Cependant, le très faible rendement obtenu ne nous a pas permis de préparer le diindole en quantité suffisamment importante pour faire les amines correspondantes.

Partie Expérimentale: (Tableau XIII)

I/ Tryptamines dans la série du tétraméthylène bis 2,2' indole

A/ 22' tétraméthylène diindole:

1-Chlorure d'adipoyle: (82) Dans un ballon de 1 litre, on introduit 223 grammes d'acide adipique et 450g. de chlorure de thionyle; on chauffe à reflux au bain d'eau pendant quatre heures. L'excès de chlorure de thionyle est chassé par distillation sous léger vide. On distille ensuite le chlorure d'adipoyle. (XLVIIIa)

Eb_1=83-85º (litt:182 Eb_1=81-83º) Poids=248g. Rdt=89%

2-Adipo O-toluidide: (XLIXa)

Dans un ballon de 250cm^3, on introduit 50g. d'O-toluidine, 50cc de benzène anhydre, 50cm^3 de pyridine sèchée sur potasse. On refroidit en agitant vigoureusement, puis on ajoute 50g. de chlorure d'adipoyle, goutte à goutte; le mélange se solidifie, et subit un échauffement important, on laisse douze heures, on reprend alors le solide par l'eau, et on essore le solide restant. L'amide est lavé à l'eau, à l'acide chlorhydrique dilué, puis à l'éther.

F=220º (litt(83)222º) obtenu:64,8g. Rdt=74%

Nous avons fait aussi un essai dans la pyridine seule; à partir de 80g. de chlorure d'adipoyle, 80g. d'orthotoluidine, et 120cc de pyridine, nous avons obtenu 113g. d'amide.

Rdt=87%

3- Tétraméthylène bis 2,2' indole: (La) (64)

Dans un ballon de 250cm^3, on introduit 20g. d'adipoorthotoluidide et 12g. d'amidure de sodium fraichement préparé, que l'on mélange intimement. On chauffe alors au bain métallique sous atmosphère d'azote, tout en continuant à agiter le solide, jusqu'à 250º. A aucun moment, le mélange ne se liquifie, ce qui rend difficile l'homogénéisation. On maintient cinq minutes le bain à 250º, puis on laisse refroidir; le solide résiduel est repris par l'eau, puis essoré.

Le diindole obtenu est extrait à l'éther, pour le séparer du diamide n'ayant pas réagi; le produit obtenu est recristallisé dans l'alcool méthylique.

obtenu=9g. Rdt=51% F=185º (alcool)

Analyse: $C_{20}H_{20}N_2$ P.M=288 Calc.%: C 83,29 H 6,99 N 9,71
Tr. : 83,33 7,18 9,74

B/ Tétraméthylène bis 2,2' tryptamines: (LIIIa) (38)

1-Tétraméthylène bis 2,2' indolyl-3 glyoxylamides: (LIIa) (38)

16g. du diindole précédent sont mis en suspension dans 400cc d'éther anhydre; on refroidit le mélange au bain de glace et on ajoute en agitant, 11cm^3 de chlorure d'oxalyle. Après une demie-heure, le précipité obtenu (LIa) est filtré, lavé à l'éther et séché.

Poids=28g. Rdt=95%

Par suite de son instabilité, ce corps ne fut pas identifié, mais condensé directement avec les diméthyl, diéthyl, dibenzyl, amines.

a) R= CH_3

12g. du chlorure précédent sont mis en suspension dans 400cm^3 d'eau; on ajoute alors en agitant une solution aqueuse à 40% de diméthylamine, en excès. On essore le solide obtenu qui est lavé à l'eau, puis sèché.

Poids=11g. Rdt=90% F=178º (alcool)

Analyse: $C_{28}H_{30}N_4O_4$ P.M.=486 Calc.%: C 69,12 H 6,22 N 11,51
Tr. : 69,16 6,38 11,30

b) R= C_2H_5

On opère comme précédemment. A partir de 10g. de chlorure(LIa), par réaction avec la diéthylamine, on obtient: 10,8g. de glyoxylamide.

Rdt=85% F=234º (alc-eau)

Analyse: $C_{32}H_{38}N_4O_4$ P.M=542 Calc.%: C 70,42 H 7,06
Tr. : 70,56 7,31

c) CH_2- C_6H_5

On opère cette fois-ci en solution dans l'éther. A partir de 13g. de chlorure(LIa), on obtient 20,3g. de glyoxylamide.

F=235º(DMF-eau) Rdt=84%

Analyse: $C_{52}H_{46}N_4O_4$ P.M.=791 Calc.%: C 78,92 H 5,90
Tr. : 78,67 6,11

2- Tétraméthylène bis 2,2' tryptamines: (LIIIa)

a) R= CH_3 Hcl: 4168CT
CH_3I: 4169CT

On chauffe à reflux dans 600cm^3 de T.H.F. anhydre, 11g. de l'amide précédent (LIIa) (R=CH_3) avec 8g. d'aluminohydrure, pendant douze heures. Après refroidissement, le mélange est traité par une solution à 20% de tartrate double de sodium et de potassium, jusqu'à cessation d'effervescence. La solution est filtrée et le précipité est lavé avec deux fois 100cm^3 de T.H.F. Après évaporation du solvant, l'amine cristallise.

Poids=7,8g. Rdt=79%

Cette amine fut identifiée sous forme de chlorhydrate et d'iodométhylate; ce dernier a un point de fusion trop incertain pour pouvoir être donné (décomposition notable au-dessus de 120º)

chlorhydrate: F=210º (alc-éther)

Analyse: $C_{28}H_{40}N_4\,cl_2 2H_2O$ P.M=539,7 Calc.%: C 62,40 H 8,23 N 10,38
Tr. : 62,73 8,33 10,10

Analyse: $C_{30}H_{46}N_4I_2$ P.M.=716,8 Calc.%: C 50,40 H 6,38
(Iodométhylate) Tr. : 50,58 6,37

b) R= C_2H_5 Hcl: 4170CT

Par réduction de 10g. d'amide avec 8g. d'aluminohydrure de lithium, dans 500cm^3 de tétra hydrofuranne, dans les mêmes conditions que celles indiquées précédemment, on obtient, 6,7g. d'amine brute huileuse, qui est purifiée par son oxalate.

On obtient 6g. d'amine purifiée.

Rdt=en amine brute: 75%

" =en amine purifiée: 66,5% chlorhydrate: F=215º (alc-éther)

Analyse: $C_{32}H_{48}N_4Cl_2, 2H_2O$ P.M=595,7 Calc.%: C 64,70 H 8,45 N 9,45
Tr. : 64,98 8,54 9,78

c) $R=CH_2-C_6H_5$ Base:4171CT

Par réduction de 20g. d'amide, on obtient après réduction dans 800cm^3 de T.H.F. anhydre, par 11g. d'aluminohydrure de lithium, 13g. d'amine brute, donnant après recristallisation dans l'alcool 9,5g. d'amine purifiée.

F=147º Rdt=70% (en amine brute)

Analyse: $C_{52}H_{54}N_4$ P.M=735

	C	H	N
Calc.%:	86,00	7,40	7,62
Tr. :	84,80	7,43	7,76

d) R=H Base:4201CT

6g. de l'amine précédente, sont débenzylés (38) à 80º dans l'acide acétique par l'hydrogène en présence de palladium sur charbon(à 10%) - Au bout de vingt quatre heures, l'absorption ne se fait plus; on filtre le catalyseur et on ajoute de l'eau. Par alcalinification, le produit cristallise.

Poids=2,7g. Rdt=83% F=143º

Cette amine n'a pu être identifiée que par son dérivé avec l'anhydride phtalique(84); on chauffe pendant cinq minutes à 210-230º, 0,3g. d'anhydride phtalique et 0,2g. d'amine; le résidu est lavé à l'éther, au carbonate de sodium, à l'alcool éthylique et recristallisé dans un mélange alcool méthylique-chloroforme; (cristaux jaunes): F=232º

Analyse: $C_{40}H_{34}N_4O_4$ P.M.=634,75

	C	H	N
Calc.%:	75,69	5,40	8,63
Tr. :	75,88	5,49	8,68

3- Tétraméthylène bis 2,2' méthoxy-5 indole:

a) amino-2 méthoxy-5 toluène:

On dissout 80g. de nitro-2 méthoxy-5 toluène (26) dans 250cc d'acétate d'éthyle; On ajoute 8g. de nickel de Raney et on hydrogène sous 70 atmosphères.

obtenu= 63g. d'amine Rdt=95%

b) Amidification dans la pyridine:

On ajoute 11g. de chlorure d'adipoyle à une solution de 14,5g. de l'amine précédente dans 50cc de pyridine. Après traitement habituel, on obtient 15,5g. d'amide.

Rdt=75% F=225º (D.M.F.)

Analyse: $C_{22}H_{28}N_2O_4$ P.M.= 404 Calc.%: C 68,72 H 7,12
Tr. : 68,50 7,37

c) Tétraméthylène bis 2,2' méthoxy-5 indole:

On chauffe lentement et sans dépasser 200º, 7g. du diamide précédent avec 5g. d'amidure de sodium sous atmosphère d'azote; on a un noircissement important du produit. Après refroidissement le résidu est dissout dans la soude, traité par un peu de sulfate de méthyle; le précipité obtenu(3g.) est chromatographié sur alumine, et purifié par recristallisation dans le benzène (F=178º)

Analyse: $C_{22}H_{24}N_2O_2$ P.M.=348 Calc.%: C 75,83 H 6,94
Tr. : 76,03 7,05

II/ Tryptamines dans la série du pentaméthylène bis 22' indole

A/ Pentaméthylène bis, 2,2' indole: (Lb)

1- chlorure de Piméloyle: (XLVIIIb)(87)

a) acide pimélique: (88) Dans un ballon de 2 litres, on introduit 100g. de soude en pastilles et 500cc d'alcool méthylique anhydre, on chauffe une heure au bain d'huile à 120º en agitant. On ajoute alors en 2 heures goutte à goutte 100g. de cyclohexanone carboxylate d'éthyle, on poursuit l'agitation encore une heure. On dilue avec 600cc d'eau et on chasse l'alcool méthylique par distillation jusqu'à ce que la température atteigne 98-100º; 210cc d'acide chlorhydrique concentré sont alors ajoutés goutte à goutte; la solution chaude est alors traitée par 4g. de charbon décolorant et filtrée.
L'acide pimélique cristallise par refroidissement au bain de glace; il est recristallisé par dissolution dans 150cc d'eau bouillante.

obtenu: 64g. Rdt=73% F=102º (litt: (88) 103-4º)

Cette opération a été réalisée deux fois.

b) chlorure de piméloyle: (87) On chauffe 4 heures au bain d'eau à 80º, 100g. d'acide pimélique et 200g. de chlorure de thionyle. L'excès de ce corps est éliminé par chauffage sous léger vide, puis le chlorure de piméloyle est distillé. (XLVIIIb)

obtenu=102g. Rdt=77% $Eb_{0,1}$=90-92 (litt: (107) Eb_{15}=137)

2- Pimélo O-toluidide: (XLIXb)

On ajoute lentement 100g. du chlorure précédent à une solution de 105g. d'orthotoluidine dans 500cc de pyridine la solution étant refroidie dans un bain glace-sel; l'amide formé est abondamment lavé à l'eau et à l'acide chlorhydrique dilué,puis sèché.

obtenu=126g. Rdt=76% F=170-2º (litt:(85)174º)

3- Pentaméthylène bis 2,2' indole: (Lb)

On chauffe progressivement en une demie heure jusqu'à 240º,sous atmosphère d'azote, comme celà a été décrit précédemment, 50g. du diamide précédent et 27g. d'amidure de sodium. A 180º, le mélange est entièrement fondu et bien homogène. A 240º, après cinq minutes, il est redevenu entièrement solide. Le produit de la réaction est traité par l'eau et extrait à l'éther. L'indole est recristallisé dans un mélange alcool-eau.

obtenu=24g. Rdt=54% F=121º

Analyse: $C_{21}H_{22}N_2$ P.M.=302,4 Calc.%: C 83,40 H 7,33
Tr. : 83,46 7,22

B/ Pentaméthylène bis 2,2' tryptamines: (LIIIb)

1-Pentaméthylène bis 2,2' indolyl-3 glyoxylamides: (LIIb)

Dans un ballon del litre, on dissout 30g. de l'indole précédent dans 600cm^3 d'éther, et on ajoute goutte à goutte 25g. de chlorure d'oxalyle, la solution étant refroidie à 0º.

obtenu:36g. Rdt=75%

Le produit est filtré, sèché et mis à réagir avec la diméthyla-

mine et la diéthylamine en solution aqueuse à 40%; mais la réaction se fait très mal.

a) R= CH_3

20g. de chlorure de 22'- pentaméthylène diindolyl 33' glyoxalyle, diméthylamine aqueuse à 40%.
On obtient 18g. de solide huileux qui par cristallisation donne seulement 7,8g. d'amide. (LIIb) R=CH_3

Rdt=38% F=203º (alcool-eau)

Analyse: $C_{29}H_{32}N_4O_4$ P.M.=500 Calc.%: C 69,58 H 6,44
Tr. : 69,90 6,55

b) C_2H_5:

chlorure:10g. diéthylamine a 40% obtenu=7,9g. Rdt=69% F=190º

Analyse: $C_{33}H_{40}N_4O_4$ P.M.=556 Calc.%: C 71,20 H 7,24
Tr. : 71,16 7,51

Par recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole, on obtient seulement 4,9g. d'amide. (Rdt=42%)

2- Pentaméthylène bis 22' tryptamines: (LIIIb)

a) R= CH_3: Fumarate:4366CT

Dans un ballon de 1 litre, on introduit 40cc de T.H.F. et 5,5g. d'aluminohydrure, puis on ajoute progressivement en agitant 7,8g. du cétoamide correspondant; on chauffe 12 heures à reflux. Après traitement habituel, on obtient l'amine sous forme d'huile qui ne cristallise pas; elle fut identifiée sous forme d'oxalate. (F=192º: alc.méth.) obtenu:5,2g. d'amine Rdt=72%

Analyse: $C_{33}H_{44}O_8N_4$ P.M.=624,7 Calc.%: C 63,44 H 7,10 N 8,97
(de l'oxalate) Tr. : 63,23 7,21 8,89

b) R= C_2H_5 : fumarate: 4368CT

4,9g. d'amide sont réduits dans 300cc de T.H.F. par 3g. d'aluminohydrure. Après traitement habituel, on obtient l'amine: 3,1g. (Rdt=69%), qui fut identifiée sous forme d'iodométhylate.

F=255-7º (méthanol)

Analyse: $C_{35}H_{54}N_4I_2$ P.M.=784,8 Calc.%: C 53,45 H 7,20 N 7,13
Tr. : 53,11 6,94 7,39

III/ Tryptamines dans la série de l'octaméthylène bis 2,2' indole

A/ Octaméthylène bis 2,2' indole: (Lc)

1- Chlorure de sébacoyle: (XLVIIIc) (87). Dans un ballon de 1 litre on introduit 120g. d'acide sébacique et 300g. de chlorure de thionyle; on chauffe pendant deux heures au bain d'eau à 80º, le mélange devient marron; on laisse en contact douze heures à la température ordinaire. Nous avons eu beaucoup de difficultés à distiller ce produit, ce qui explique le faible rendement.

Poids=60g. Rdt=42% (litt.(108) Eb_{16}=170º) $Eb_{0,2}$=125-8º

2- Sébaco O-toluidide: (XLIXc)

orthotoluidine: 45g.
benzène: 50cc.
pyridine: 50cc.
chlorure de sébacoyle: 57g.

Dans un ballon de 500cc, on introduit 50cc. de pyridine, 50cc. de benzène, et 45g. d'O-toluidine. On refroidit à 0º, et on ajoute goutte à goutte 57g. de chlorure de sébacoyle.

Poids=54g. Rdt=64% F=175º (litt(83)=179º)

3- Octaméthylène bis 2,2' indole: (Lc) (64)

On chauffe à 250º, sous atmosphère d'azote, 49g. du diamide précédent et 30g. d'amidure de sodium fraichement préparé. On obtient l'indole après le traitement habituel.

Poids=28g. Rdt=62% Falc.=143º

Analyse: $C_{24}H_{28}N_2$ P.M.=344,4 Calc.%: C 83,67 H 8,19
Tr. : 83,82 8,29

B/ Octaméthylène bis 2,2' tryptamines: (LIIIc)

1- Octaméthylène bis 2,2' indolyl-3 glyoxylamides: (LIIc)

éther anhydre: 600cm^3
diindole: 33g.
chlorure d'oxalyle: 28cm^3

Dans un ballon de 1 litre, on introduit 33g. d'indole et 600cm^3 d'éther anhydre. On refroidit à 0º en agitant et on ajoute goutte à goutte 28cm^3 de chlorure d'oxalyle; le mélange est agité encore une demie heure après la fin de l'addition.
Le solide jaune pâle (LIc) est filtré et lavé à l'éther.

Poids=42,5g. Rdt=85%

Ce produit ne fut pas identifié, mais directement mis à réagir avec la diméthylamine, la diéthylamine et la dibenzylamine.

a) R= CH_3

On agite quatre heures à 20º, 16g. du chlorure précédent mis en suspension dans l'eau, avec 20 cm^3 d'une solution de diméthylamine aqueuse à 40%.

Poids=13,2g. Rdt=80% F=140º (alc.méth.)

Analyse: $C_{32}H_{38}N_4O_4$ P.M.=542 Calc.%: C 70,82 H 7,06 N 10,33
Tr. : 70,67 7,09 10,12

b) R= C_2H_5

chlorure: 16g.

diéthylamine: 10cm^3 dans 100cm^3 d'eau.

On opère, en suspension dans l'eau, comme avec la diméthylamine.

Poids=14,3g. Rdt=78% F=182º (alc.méth.)

Analyse: $C_{36}H_{56}N_4O_4$ P.M.=598 Calc.%: C 72,21 H 7,74
Tr. : 72,13 7,81

c) R= CH_2- C_6H_5

On ajoute goutte à goutte 20cc. de dibenzylamine, à la suspension de 10g. du chlorure dans 200cc. d'éther. (LIIc) R=CH_2-C_6H_5

Poids=12,6g. Rdt=78% F=235º (T.H.F.)

Analyse: $C_{56}H_{54}N_4O_4$ P.M.=847 Calc.%: C 79,50 H 6,45 N 6,60
Tr. : 79,42 6,63 6,57

2- Octaméthylène bis 2,2' tryptamines: (LIIIc)

On chauffe 12 heures à reflux, dans le T.H.F., l'amide ajouté progressivement avec agitation, au mélange contenant la suspension d'aluminohydrure. Après traitement habituel au tartrate double de sodium, et de potassium, on filtre la solution et on évapore le T.H.F.

a) R= CH_3 Hcl: 4172CT
CH_3I: 4173CT

On chauffe 10g. d'amide avec 8g. d'aluminohydrure dans 500cc. de T.H.F.
L'amine cristallise après évaporation du tétrahydrofuranne.

obtenu:8g. d'amine(LIIIc) R=CH_3 Rdt=88% F=128º(acétate d'éthyle)

Analyse:$C_{32}H_{46}N_4$ P.M.=486,7 Calc.%:C 78,96 H 9,53 N 11,51
Tr. : 78,61 9,47 11,30

-le chlorhydrate hygroxopique, n'a pu être identifié analytiquement.

Par contre, nous avons fait le sel quaternaire avec l'iodure de méthyle.

A partir de 2g. d'amine, nous avons obtenu 3,4g. d'iodométhylate. Il a été recristallisé pour analyse dans un mélange alcool méthylique-éther. F=175º-180º

Analyse:$C_{34}H_{52}N_4I_2$ P.M=770,7 Calc.%: C 52,90 H 6,80
Tr. : 53,09 6,87

b) R= C_2H_5 Hcl:4174CT

A partir de 10g. d'amide, nous avons obtenu 7g. d'amine.

Rdt=78% F=85º

Cette amine a été recristallisée dans le mélange éther-ligroïne.

Analyse:$C_{36}H_{54}N_4$ P.M.=542,7 Calc.%: C 79,65 H 10,03
Tr. 79,84 9,98

Nous avons également fait le chlorhydrate de cette amine.

F=115º (alcool à 90º éther)

Analyse:$C_{36}H_{56}N_4Cl_2,2H_2O$ P.M=649,7 Calc.%: C 66,45 H 4,23 N 8,63
Tr. : 66,48 4,16 8,44

c) R= $CH_2 - C_6H_5$ Base: 4175CT

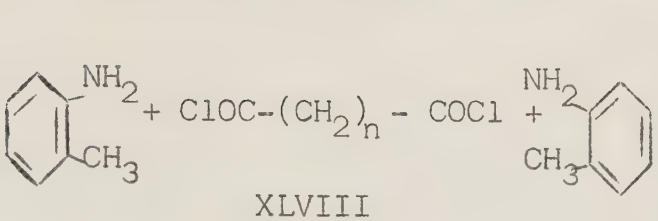
A partir de 12g. d'amide, nous avons obtenu 8,4g. d'amine.(LIIIc)

$R=CH_2-C_6H_5$ Rdt=75% F=125º (alcool)

Analyse: $C_{56}H_{62}N_4$ P.M.=791 Calc.%: C 85,00 H 7,91
Tr. : 84,71 8,11

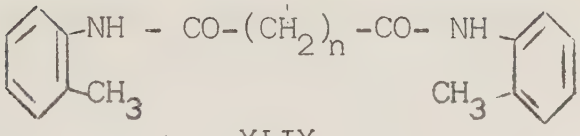
Nous n'avons pas réussi à identifier le produit de débenzylation de cette diamine, effectuée dans l'acide acétique à 80º sous 6 kg. de pression d'hydrogène en présence de palladium sur charbon à 10%.

Tableau II

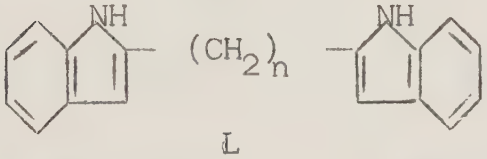


a n = 4
b n = 5
c n = 8

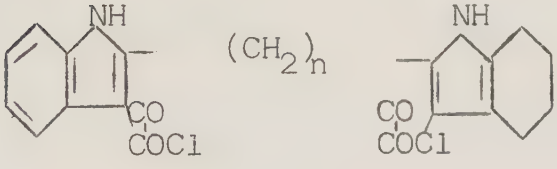
XLVIII



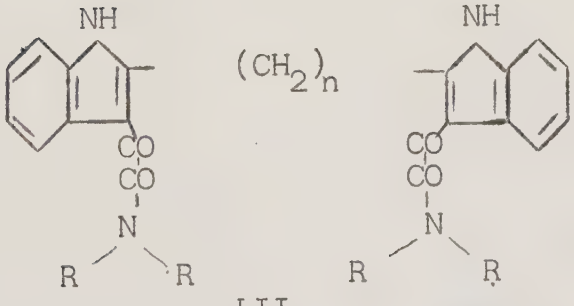
XLIX



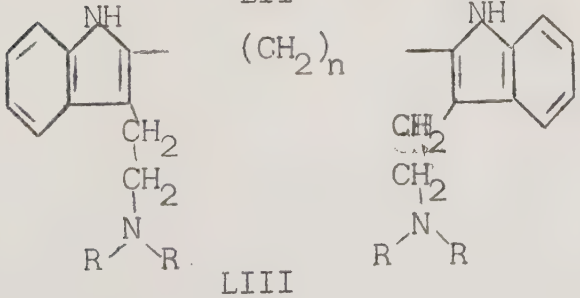
L



LI



LII



LIII

- R = H, CH_3, C_2H_5, CH_2- C_6H_5

.../.

B I B L I O G R A P H I E

Partie Chimique

1 - M.JULIA,P.MANOURY et J.IGOLEN,C.R. Acad. Sci., 1960,251,394

2 - M.JULIA et G.TCHERNOFF, Bull. Soc. chim., 1960, 741

3 - M.JULIA,J.IGOLEN,M.FELIX et J.JACOB,C.R.Acad. Sci.,1960,250,174

4 - W.H.HARTUNG et R.SIMONOFF,Org. React. Vol. VII, J.WILEY & Sons, New York, 1953,263.

5 - H.PLIENINGER, Ber.,1954,87,127.

6 - V.DU VIGNEAUD et O.K.BEHRENS,J. biol. Chem., 1937,117,27

7 - E.F.JANETZKY,P.E.VERKADE, et J.LIESTE, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 1946,65,193

8 - B.ASERO,V.COLO, V.ERSPAMER et A.VERCELLONE, Ann. Chem.,1952, 576,69.

9 - B.ASERO,V.COLO, V.ERSPAMER et A.VERCELLONE, Il Farmaco,1956,11 219.

10- J.THESING et F.SCHUELDE, Ber., 1952,85,324

11- S.P.FINDLAY et G.DOUGHERTY., J. org. Chem.,1948,13,560

12- H.R.SNYDER et F.J.PILGRIM,J.amer. chem. Soc., 1948,70,3770

13- H.WIELAND,W.KONZ et H.MITTASH, Ann. Chem.,1934,513,20

14- S.W.FOX et M.W.BULLOCK, J.amer. chem. Soc., 1951, 73, 2754

15- C.MENTZER et coll., Bull. Soc. chim., 1953,20,241

16- M.SLETZINGER, W.A.GAINES et W.X.RUYLE, Chem. and Ind.,1957,1215

17- E.N.SHAW, J. amer. chem. Soc., 1955,77, 4319

18- R.P.PHILLIPS, Org. React., Vol. X,J.WILEY & Sons,New-York,1959, 143

19- KERMACK, W.H.PERKIN, ROBINSON, J. chem. Soc.,1921,119,1614

20- MANSKE " " J. chem. Soc.,1922,121,1872

21- " " J. chem. Soc., 1922,220,1

22 - C.MENTZER, C.R. Acad. Sci., 1946, 222, 1176
23 - D.V.OCKENDEN et K.SCHOFIELD, J. chem. Soc., 1957, 3175
24 - B.CLIFFORD, P.NIXON, C.SALT et M.TOMLINSON, J. chem. Soc. 1961, 3516.
25 - K.G.BLAIKIE et W.H.PERKIN, J. chem. Soc., 1924, 125, 296
26 - C.F.KOELSCH, J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 2019
27 - H.BURTON et J.L.STOVES, J. chem. Soc., 1937, 38, 1452
28 - A.STOLL et coll., Helv. chim. Acta, 1955, 3
29 - M.ONDA et coll., J. pharm. Soc. Japan. 1956, 76, 472
30 - E.H.P.YOUNG, J. chem. Soc., 1958, 3493
31 - R.B.WOODWARD et coll., Tetrahedron, 1958, 2, 1
32 - N.N.SUVOROV, M.V.FEDOTOVA et O.B.OGAREVA, U.S.S.R., 123, 531 du 9.11.1959; Chem. Abstr., 1960, 54, 8852f.
33 - M.GUIA, Gazz. chim. Italiana, 1924, 54, 593
34 - W.C.ANTHONY et M.E.SPEETER, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 6208
35 - " " , U.S.P., 2,930,797 du 29.3.1960 Chem. Abstr., 1960, 54, 21 129e
36 - W.C.ANTHONY et M.E.SPEETER, U.S.P., 2,825,734 du 4.3.1958 Chem.Abstr., 1958, 52, 12 9231
37 - W.C.ANTHONY et M.E.SPEETER, U.S.P., 2,870,390 du 21.8.1957 Chem. Abstr., 1959, 53, 6 250e
38 - A.F.AMES et coll., J. chem. Soc., 1960, 3388
39 - A.BUZAS et C.HOFFMANN, Bull. Soc. chim., 1960, 643
40 - F.V.BRUTCHER et W.D. VANDERWEFF, J. org. Chem., 1958, 23, 146.
41 - W.R.BOEHME, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 2502
42 - A.S.F. ASH et W.R. WRAGG, J. chem. Soc., 1958, 3887
43 - R.H.MARCHANT et D.G.HARVEY, J. chem. Soc., 1951, 1808
44 - VON BRAUN, Ber., 1922, 55, 3556
45 - T.KAZUNO et coll., Ann. Chem. 1957, 610, 189
46 - R.WEISSGERBER, Ber., 1910, 43, 3522

47 - A.P.GRAY, J. amer. chem. Soc.,1953,75,1253
48 - D.A.SHIRLEY,J. amer. chem. Soc.,1953,75,375
49 - ROBINSON et STEPHEN, Nature,1948,162,177
50 - H.PLIENINGER,Ber.,1954,127
51 - A.BUZAS et G.REGNIER, Bull. Soc. chim.,1960,1589
52 - H.KÜHN et O.STEIN, Ber., 1937,70,567
53 - K.E.HAMLIN et F.E.FISCHER, J. amer. chem. Soc.,1951,73,5007
54 - A.EK et B.WITKOP,J. amer. chem. Soc.,1954,76,5579
55 - K.G.POTTS et J.E.SAXTON, J.chem. Soc., 1954,2641
56 - W.MADELUNG,Ber.,1912,45,1128
57 - MAUTHNER et SUIDA, Monatsh. Chem.,1886,7,230
58 - A.H.SALWAY,J.chem.Soc.,1913,103,351
59 - L.PICHAT,M.AUDINOT et J.MOLNET,Bull.Soc.chim.,1954,84
60 - F.T.TYSON,J. amer. chem. Soc.,1941,63,2024
61 - " " " " 1950,72,2801
62 - A.GALAT et H.L.FRIEDMANN,J.amer. chem. Soc.,1948,70,1280
63 - M.A.VERLEY,Bull. Soc. Chim.,1924,35,1039
64 - C.F.H.ALLEN et J.Van ALLAN,Org. Synth.,1942,22,94
65 - M.SCHOLTZ,Ber. 1913,46,1086
66 - R.DAHLBOM et A.MISIORNY, Acta chem. scand.,1955,9,1074
67 - A.P.GRAY,J. amer. chem. Soc.,1953,75,1252
68 - J.KOO,S.AVAKIAN et G.J.MARTIN,J.org. Chem.,1959,24,181
69 - O.SCHITZ-DUMONT et B.NICOLOJANNIS,Ber.,1930,63,323
70 - M.CONRAD,Ber.,1896,29,1042
71 - M.S.KHARASCH et coll.,J.amer. chem. Soc.,1937,59,1655
72 - R.A.BOISSONAS,Helv. chim. Acta,1951,34,874
73 - J.L.KNUNJANZ,Chem. Zbl.,1939,II,628
74 - T.KRALT et coll.,Rec. Trav. chim. Pays-Bas,1961,80,313
75 - F.BENINGTON,R.D.MORIN et L.C.CLARK,J.org.Chem.,1958,23,1977
76 - S.WILKINSON, J. chem. Soc.,1958,2079

77 - M.KULKA, Can. J. of Research, 1945, 23, 106
78 - T.NOGRADI, Monatsh Chem., 1957, 88, 768
79 - M.S.FISH et coll., J.amer. chem. Soc., 1956, 78, 3670
80 - F.A.HOCHSTEIN et A.M.PARADIES, J.amer. chem. Soc., 1957, 79, 5735
81 - J.SMUSZKOVICZ et R.C.THOMAS, J.org. Chem., 1961, 960, 26
82 - Th. GIESER et K.MAKURA, Ann., 1941, 548, 243
83 - C.R.BARNICOAT, J.chem. Soc., 1927, 130, 2927
84 - W.E.NOLAND et R.F. LANGE, J.amer. chem. Soc., 1959, 81, 1203
85 - H.STAUDINGER, Ber., 1908, 41, 3563
86 - H.T.CLARKE et A.W.DAVIS, J.amer. chem. Soc., 1921, 43, 368
87 - R.FILLER et coll., J.amer. chem. Soc., 1953, 75, 2693
88 - H.R.SNYDER et coll. Org. Synth., Coll. Vol. II, 1948, 95
89 - B.ODDO et L.PEROTTI, Gazz, chim. Ital., 1930, 60, 13
90 - B.ODDO et C.TOFFOLI, Gazz.chim.Ital., 1934, 64, 359
91 - E.FISCHER, Ann. Chem., 1887, 242, 372
92 - E.FISCHER, Ber., 1886, 19, 2958
93 - J.THESING, Ber., 1954 87, 692
94 - W.E.NOLAND et W.C.KURYLA, J. org. Chem., 1960, 25, 486
95 - A.ETIENNE et R.HERMES, Bull. Soc. chim., 1948, 15, 844
96 - W.E.NOLAND et D.N.ROBINSON, J.org.Chem., 1957, 22, 1134
97 - A.P.GRAY et W.L.ARCHER, J.amer.chem. Soc., 1957, 79, 3554
98 - G.F.SMITH, Chem. and Ind., 1954, 1451
99 - G.F.SMITH et H.F.HODSON, J. chem. Soc., 1957, 3544
100- W.E.NOLAND et W.KURYLA, J. org. Chem., 1960, 25, 486
101- W.E.NOLAND et C.F.HAMMER, J. org. Chem., 1960, 25, 1525
102- S.A.FASSEHET, J.H.MASON, J. chem. Soc., 1951, 4141
103- W.CARPENTER, M.S. GRANT et H.R. TYLER, J.amer. chem. Soc., 1960 82, 2739
104- T.WIELAND, O.WEIBERG et W.DILGER, Ann. Chem., 1955, 592, 71

105 - P.R.THOMAS et G.J.TYLER,J. chem. Soc.,1957,2198
106 - C.D.NENITZESCU, Bull. Soc. chim. Romania,1929,11,37
107 - E.E.BLAISE et A.KOEHLER, Bull. Soc.chim.,1909,5,687
108 - K.V.AUWERS et M.SCHMIDT,Ber.,1913,46,480
109 - F.BENINGTON, R.D.MORIN et L.C.CLARK, J.Org.chem.,1960,25,1542
110 - J.IGOLEN,Thèse,Paris,1959.

PARTIE PHARMACOLOGIQUE

L'importance pharmacologique de la sérotonine (5 HT) s'est montrée comparable à celle de l'histamine, de l'acétylcholine et plus récemment à celle des catécholamines.

Sa présence dans de nombreux organes et en particulier dans le système nerveux central explique et justifie l'étude de cette substance et l'intérêt croissant accordé à la recherche d'antagonistes spécifiques.

Les composés que nous avons synthétisés appartiennent plus ou moins à la catégorie des analogues structuraux de la sérotonine.

L'étude des antagonistes de la sérotonine a fait l'objet de nombreuses publications et revues : WOOLLEY et SHAW (1, 2, 3, 4 et 5), GADDUM et coll. (6), BARLOW et KAHN (7), JACOB et coll. (8), LASZLO GYERMEK (9).

Les antagonistes les plus intéressants et les plus connus actuellement sont :

- Des analogues structuraux de la 5-hydroxytryptamine (sérotonine), le plus connu étant le B.A.S. ou la benzyl-1 méthyl-2 méthoxy-5 tryptamine ; plus récemment, au laboratoire de chimie thérapeutique, M. JULIA et J. IGOLEN ont synthétisé toute une série de tryptamines et le 3864 CT ou phénéthyl-1, méthoxy-5, N, N-diméthyl-tryptamine s'est avéré actif (JULIA, JACOB et coll.) (10).

- Des alcaloïdes dérivés de l'indole, les dérivés de l'acide lysergique, en particulier le LSD 25 (diéthylamide de l'acide lysergique), l'harmine et dérivés.

Tous ces composés antagonistes n'ont pas les mêmes activités et celles-ci peuvent varier avec le test pharmacologique.

Après une étude approximative de la toxicité, systématiquement, les activités anti-sérotonine de nos corps ont été déterminées, non seulement vis-à-vis de l'effet contracturant sur l'utérus de ratte, mais aussi sur les différentes composantes de son activité vasopressive chez le chien.

En outre, les relations, encore obscures qui existent entre la sérotonine et le fonctionnement du système nerveux central, les constatations qu'une substances étroitement apparentée à la sérotonine et aux produits faisant l'objet de notre travail, la Psilocybine (phosphoryloxy-4 N,N-diméthyltryptamine) provoque des psychoses chez l'homme (13) et que le BAS aurait des actions similaires à

celles de la réserpine (11, 12), nous ont incité à réaliser quelques essais d'orientation pour la mise en évidence d'éventuelles actions centrales.

L'étude de l'action sur la température rectale du lapin a dans ce cas l'avantage de rendre compte à la fois d'activités sédatives ou excitantes du système nerveux central, ces dernières objectivées par l'observation que des produits typiquement psychodysleptiques tels que le L.S.D et la psilocybine sont hyperthermisants, et que cette activité a également été observée pour un dérivé apparenté synthétisé par Marc JULIA et Jean IGOLEN (communication personnelle du Docteur JACOB).

La participation de la sérotonine à ce phénomène est montrée par l'observation qu'elle est elle-même capable de provoquer de l'hyperthermie à condition qu'elle puisse gagner le cerveau (14, 15).

Après avoir indiqué brièvement les techniques utilisées, nous étudierons, pour chacune de nos séries de produits, les résultats qui nous ont été communiqués par le Docteur J. JACOB et ses collaborateurs que nous remercions ici encore.

Notre travail sera divisé de la manière suivante :

A - Description des techniques utilisées :

1 - Utérus isolé de ratte

2 - Toxicités chez la souris. Détermination de la dose léthale approximative.

3 - Essais chez le chien narcosé

4 - Détermination de l'activité hyperthermisante chez le lapin

B - Résultats obtenus pour :

1 - Tryptamines non substituées et méthoxy-5 tryptamines

2 - Bis N,N' gramines et tryptamines

3 - Polyméthylène bis 2,2' tryptamines

A - TECHNIQUES UTILISEES :

1) Utérus de ratte : Les essais ont été réalisés sur des cornes utérines de rattes (100-150 g) dont l'oestrus était provoqué par l'injection la veille ou l'avant-veille de l'expérience d'une solution de diéthyl stilboestrol dans l'huile d'olive (0,3 ml × 2 d'une solution à 50 mg/ml).

Les cornes utérines étaient placées dans des bains de 30 ml maintenus à la température de 28°. On enregistrait les contractions avec un levier isotonique à inscription frontale. Le liquide de Jalon utilisé avait en g/l la composition suivante

Nacl : 9 Kcl : 0,42 $Cacl_2$: 0,01 CO_3H Na : 0,5
glucose : 0,5 (le glucose extemporanément).

Les pouvoirs antagonistes ont été recherchés avec la technique de GADDUM et collaborateurs. On commençait par déterminer la dose de sérotonine qui, dans le liquide de Jalon normal, provoque une contraction d'amplitude sous maximale ; cette dose est prise comme témoin et on s'arrange à la choisir telle que son effet soit reproductible ; dans ce but, on ajoutait la sérotonine au bain à l'aide d'une seringue toutes les trois minutes, on enregistrait chaque contraction pendant 1 minute ce qui, pour chaque dose, permettait au phénomène d'atteindre son plein développement puis on lavait la préparation, par reflux pendant 15 secondes : l'organe reposait donc entre chaque administration pendant 1 minute 45 secondes.

Cet étalonnage étant réalisé, on substituait au liquide de Jalon, normal, du liquide de Jalon additionné du corps à étudier, puis, toujours à 3 minutes d'intervalle, on administrait de la sérotonine, de façon à obtenir une contraction égale à celle prise comme témoin lors de l'étalonnage, les lavages étant réalisés avec la solution d'inhibiteur.

On détermine ainsi la dose de sérotonine qui provoque une contraction égale à celle prise comme témoin après 1/2 heure de contact de la solution d'antagoniste avec l'organe, et l'activité est exprimée par le rapport de cette dose à celle qui engendrait la même contraction avant l'adjonction de l'antagoniste ; ce rapport de doses est d'autant plus élevé que l'antagoniste est plus intense, il varie non seulement avec le produit mais encore avec la concentration de ce dernier dans le liquide de Jalon. Nous avons systématiquement utilisé, pour chaque antimétabolite la concentration de 0,1 mg/litre.

2) Détermination de la dose léthale 50 % approximative chez la souris :

On utilise des souris des deux sexes pesant de 15 à 25 grammes et de même souche. Les injections s'effectuent par voie sous-cutanée sous la peau de la nuque de l'animal ; les concentrations des solutions sont telles que l'on administre toujours un volume de 0,5 ml par 20 g de poids corporel. On relève le nombre de morts et les symptômes 5 et 30 minutes, 1, 2, 4 et 8 heures ; 1 et 2 jours après les administrations.

Un groupe de 5 souris est employé par dose ; la dose toxique 50 % approximative est la dose de la progression 100-200-400 etc.. mg/Kg (raison 2) et qui tue 2 ou 3 souris sur 5.

S'il y a 0 ou 1 mort à une des doses de la progression et 4 ou 5 à la suivante, on prend comme dose toxique la valeur interpolée ; 15 à 20 souris sont généralement utilisées par produit.

3) Essais chez le chien narcosé

Les essais ont été réalisés chez des chiens anesthésiés au chloralose (110 mg/Kg par voie intraveineuse); on enregistrait la respiration spontanée avec un pneumographe de Tournade. La pression artérielle était enregistrée à partir d'une carotide avec un manomètre à mercure du type Ludwig, l'électrocardiogramme avec un appareil à inscription directe de marque Galilé (en dérivation). Le nerf vague cervical était stimulé électriquement avec une bobine de Du Bois Reymond pendant 5 secondes avec un voltage variant suivant l'animal mais ne dépassant pas 15 volts.

Les injections de sérotonine, d'adrénaline et du produit à étudier, ont été effectuées par la veine saphène.

Les doses de sérotonine employées ont été de 50 à 75 ug/Kg et le corps à étudier était administré à des doses successives de 0,5, 1, 2, 4, 8 etc... mg/Kg.

Les effets cardiovasculaires de la sérotonine comportent plusieurs phases qui sont en résumé :

- Une hypotension avec bradycardie initiale
- Une hypertension comportant deux phases, l'une rapide et l'autre plus lente en forme de dôme ; cette seconde réponse est fidèle si l'on espace les injections de sérotonine de 10 à 15 minutes.

- Enfin une hypotension tardive modérée.

On commençait tout d'abord un étalonnage prolongé de l'animal avec de la sérotonine injectée toutes les 10 ou 15 minutes jusqu'à l'obtention de réponses stabilisées (élimination d'une éventuelle action antagoniste de l'hypertension par le chloralose).

Le corps étudié était alors administré suivant la progression posologique citée précédemment, et, dans une deuxième série de contrôle, à des doses encadrant celle qui avait été préalablement trouvée efficace. Après chaque administration du corps étudié, on répétait les injections de la dose témoin de sérotonine (toujours à 15 min. d'intervalle) et on attendait chaque fois que la réponse vasopressive soit redevenue identique à celle du témoin initial avant d'étudier l'action de la dose supérieure de l'antagoniste. On a ainsi déterminé pour chaque corps, la dose qui réduit de 50 % la seconde phase de l'hypertension, cette phase ayant été également utilisée de préférence par Shaw et Woolley.

Conjointement à l'action vis-à-vis de la 5 HT, on a recherché les influences sur l'activité tensionnelle de l'adrénaline, 2 à 5 ug/Kg injectée entre les administrations de sérotonine ; des témoins ont montré qu'il n'y avait pas d'interférence appréciable entre la sérotonine et l'adrénaline, tout au moins aux doses utilisées.

4) Détermination de l'activité hyperthermisante chez le lapin

Nous avons utilisé une méthode mise au point par M. LAFILLE. Nous la décrivons brièvement :

a) Triage : On utilise des lapins de deux à trois kilos, on mesure leur température rectale deux jours de suite à des temps 0, 1/2, 1, 2 et 3 heures, compris entre 14 et 18 heures. On élimine les animaux dont la température rectale atteint - fût-ce une fois - 48°, ou bien subit, d'une mesure à l'autre, des fluctuations égales ou supérieures à 0° SC.

b) Essais : Pour les essais eux-mêmes, les animaux, à jeun depuis la veille sont introduits dans des cages individuelles, s'ouvrant par le couvercle et placées 2 heures avant la première détermination dans la pièce où se déroulera l'expérience. Les températures sont prises avec un thermomètre fin, enfoncé d'environ 5 cm. Les mesures sont effectuées 1/2 heure, 0, 1/2 heure, 1 heure, 2 heures, 3 heures.

Au temps 0, chaque lapin reçoit une injection de 1 ml par Kg soit de

Cl Na apyrogène, soit d'eau stérile, soit du corps à étudier dissous dans l'un de ces véhicules. Les produits insolubles dans l'eau ou le Cl Na à 9 ‰ sont injectés, chaque fois que possible, sous forme de solution vraie, ou de suspension homogène, laiteuse, dans un des solvants suivants :

- Diméthylformamide (D.M.F) 1 partie
- Eau distillée stérile 4 parties

ou

- Diméthylformamide 1 partie
- Cl Na 9 ‰ apyrogène 4 parties

B) Résultats :

1 - Tryptamines non substituées sur l'azote indolique :

a) Tryptamines sans substituant sur le novau aromatique :

Actions sur l'utérus isolé : Comme il est connu, la tryptamine est mimétique, les autres composés sont beaucoup moins actifs. Aucun n'est antagoniste dans les conditions habituelles.

Actions chez la souris : La tryptamine provoque de la dyspnée, de la piloérection, de la lacrymation, une hyperexcitabilité (provoquée) suivie d'hypotonie ; les diméthyl et diéthyltryptamines, de la piloérection et des crises transitoires avec bonds, cris et catatonus de la queue : les effets de la diéthyl tryptamine sont les plus nets ; à ces crises succèdent de la sédation.

Activité hyperthermisante chez le lapin : injectée par voie I.V., la tryptamine (4370 CT) est inactive à la dose de 10 mg/Kg, alors que son dérivé substitué par un reste éthyl s'est montré nettement hyperthermisant à la dose de 10 mg/Kg bien toléré, ce qui est conforme aux résultats obtenus par J.R. BOISSIER en 1961. Les N-diméthyl et N-diéthyltryptamines, (4371 CT et 4373 CT) ont provoqué par injection intraveineuse chez le lapin, des élévations de la température significatives. Les DA approximatives sont : 0,3 à 1 mg/Kg pour le 4371 CT et 0,1 à 0,3 mg/Kg pour le 4373 CT. La diéthyltryptamine est donc la plus active ; elle semble également moins toxique, toutefois la différence des solvants utilisés (20 % de diméthylformamide pour le 4371 CT) doit tempérer cette conclusion.

b) Méthoxy-5 tryptamines : (Tableau I)

Actions sur l'utérus de ratte ;

Les dérivés diméthylé, diéthylé, dipropylé, diisopropylé, sont mimétiques (4334, 4382, 4383 CT). Leurs activités relatives sont très proches les unes des autres et se situent à 2 % du sel double de 5 HT. Le dérivé dibutylé est nettement moins actif (4384 CT).

Leur pouvoir antisérotonine est médiocre.

Activités chez la souris :

Les doses léthales 50 % approximatives sont voisines pour les 5 corps. Les 4 premiers provoquent à dose toxique et subtoxique, un syndrôme caractérisé :

- dans une première phase par des tremblements, une marche virevoltante faite de mouvements saccadés peu efficaces ; des secousses musculaires d'un aspect particulier (frisson). On observe aussi de la vasodilatation périphérique et de l'hyperthermie ;

- dans une deuxième phase : une chute avec flaccidité complète. La mort survient dans de discrètes convulsions.

Le syndrôme le plus typique est présenté par les dérivés diméthylé, (4334 CT) et diéthylé (4335 CT). Avec le dérivé propylé (4382 CT), il se superpose une agitation avec bonds et culbutes. Le dernier (4384 CT) est très peu actif.

Activité hyperthermisante chez le lapin :

1 - Amines tertiaires : Injectés par voie I.V., les 4334 CT et 4335 CT ont provoqué chez le lapin des hyperthermies progressant en intensité avec la dose. Le 4334 CT a provoqué la mort d'un lapin pour une dose de 5 mg/Kg ; 1 mg/Kg a été toléré. Pour le 4335 CT, 1 mg/Kg a été mortel chez un lapin ; ces composés apparaissent ainsi très toxiques.

On observe que les morts surviennent après une latence de 45 minutes (5 mg/Kg), à 1 h 45 (1 mg/Kg) et ceci après que la température soit montée entre 43° et 44°. C'est donc, comme avec le LSD, à une mort par hyperthermie que l'on est en droit de penser. La DA approximative se situe entre 0,1 et 0,3 mg/Kg.

Les 4382 et 4383 CT ont provoqué, comme leurs homologues diméthylés et diéthylés 4334 et 4335 CT, des élévations de températures significatives, voire très importantes et aboutissant à la mort par hyperthermie. La DA 50 approximative du dérivé dipropylé (4382 CT) se situe entre 0,1 et 0,3 mg/Kg tandis que celle du dérivé diisopropylé (4383 CT) est d'environ 0,3 mg/Kg.

Le maximum d'activité serait donc au niveau des dérivés diéthylé et dipropylé, les dérivés diméthylé et diisopropylé étant moins efficaces, l'amine primaire et le dérivé dibutylé sont inactifs ;

2 - Amines secondaires : Les dérivés mono substitués sur l'azote, se sont montrés hyperthermisants chez le lapin comme leurs homologues disubstitués. Le maximum d'action est observé pour les dérivés N-éthylé (4407 CT), N-propylé (4408 CT) et N-isopropylé (4409 CT) dont les activités ne semblent pas, significativement différentes entre elles ni différentes des activités de leurs homologues disubstitués.

Le dérivé N-méthylé (4406 CT) est environ 30 fois moins actif que son homologue N-disubstitué ; le dérivé N-butylé (4410 CT), s'est montré modérément actif à la dose de 3 mg/Kg, dose immédiatement inférieure à la dose toxique (progression d'ordre 3), alors que le dérivé débutylé était inactif.

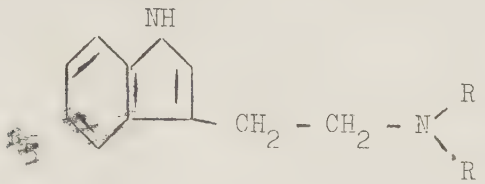
Les DA 50 respectives sont de : 4406 CT = 3-10 mg/Kg ; 4407 CT = 0,1-0,3 mg ; 4408 CT = 0,3-1 mg ; 4409 CT = 0,1-0,3 mg ; 4410 CT = 3.

Il y a donc corrélation entre ces deux tests et les activités hyperthermisantes. Pour les deux premières corps (4334 et 4335 CT), on a recherché à titre d'indication, la toxicité par voie buccale : la DL 50 approximative a été de 300 mg/Kg dans l'un et l'autre cas ; le syndrôme observé a été analogue à celui décrit par la voie sous-cutanée. Ces produits sont donc résorbés de façon satisfaisante et, dans la mesure où l'extrapolation est permise, seraient actifs par voie orale chez l'homme.

TABLEAU Ia

Propriétés antisérotonines et mimétiques

Actions générales chez la souris



N° CT	R_5	R	Action mimétique *	Utérus log.	TOXICITES SOURIS DL 50 approx.	Durée	Symptômes essentiels
4370	H	H	0,05	0 - 0,3	400	1h - 3j	voir commentaire
4371	"	CH_3	<0,005	0,3- 0,5	150	15' - 48h	
4373	"	C_2H_5	<0,005	0 - 0,3	150	15' - 4 h	
4334	CH_3O	CH_3	0,02	0	200	15' - 4 h	
4335	"	C_2H_5	"	0 - 0,3	150	15' - 2 h	
4382	"	C_3H_7	"	"	100	15' - 8 h	
4383	"	$CH(CH_3)_2$	"	"	150	16' - 8 h	
4384	"	C_4H_9	<0,01	"	150	15' - 4 h	

Légende valable pour tous les tableaux :

Utérus de ratte : 0,1 mg/l en contact 1/2 heure

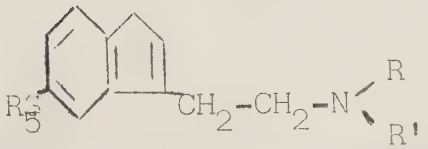
Souris : dose en mg/Kg s.c.

chien : dose en mg/Kg I.V. inhibant de 50 % l'hypertension par la 5 HT et celle de l'adrénaline.

* 5 HT = créatinine sulfate = 1

Activité hyperthermisante chez le lapin

TABLEAU Ib



N°CT	R_5	R	R'	HYPERTHERMIE MAXIMALE, MOYENNE APRES : 0,1	0,3	1	3	5	10mg/Kg
4370	H	H	H						0,3
4371	"	CH_3	CH_3		0,4°	1,2°	2,1°	+	
4373	"	C_2H_5	C_2H_5	0,3°	0,9°	1,1°	2,4°	2,9°	5,6°,+
4334	CH_3O	CH_3	CH_3	0,6°	1,5°	2,3°		4,2°(+)	
4335	"	C_2H_5	C_2H_5	0,5°	2,1°	4,5°(+)		4,8°(+)	
4382	"	C_3H_7	C_3H_7	0,5°	2°	4,6°(+)			
4383	"	$CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$	$CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$	0,4°	0,7°	2,1°			
4384	"	C_4H_9	C_4H_9			0,3°		0,7 à 0,2	
4385	"	H	CH_3			0,5°	0,3°		1,2°
4386	"	"	C_2H_5	0,5°	0,9°	2,8°	5,6°+		
4387	"	"	C_3H_7	0,2°	0,7°	2,4°	4,7°+		
4388	"	"	$CH\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}$	0,5°	1,1°	1,5°	5,8°+		
4389	"	"	C_4H_9			0,2°	0,9°		+

2) Bis N,N' gramines et tryptamines :

a) Polyméthylène bis N,N' gramines (Tableau II)

Actions sur l'utérus de ratte : Activités anti-sérotonines médiocres, d'où peu d'intérêt sous cet aspect.

Actions chez le chien : L'activité anti-sérotonine de ces composés est inconstante ou nulle. On a trouvé pour le 4223 CT une activité sédative centrale ; l'action dépressive respiratoire est apparue nettement pour 2 mg/Kg au lieu de 4. En outre, ce produit a provoqué à partir de 1 mg/Kg I.V. de l'hypotension ; une certaine toxicité cardiaque existe car, après 4 mg/Kg I.V. de ce produit (4223 CT) une injection d'adrénaline a provoqué de la fibrillation.

Le 4105 CT a été stimulant et a semblé sensibiliser l'animal à l'action stimulante respiratoire de la 5 HT ; on a trouvé chez un seul animal sur trois, une sensibilisation des effets périphériques de l'acétylcholine.

Le terme où n = 6 (4224 CT) est moins actif sous les deux aspects : sédation et hypotension que le terme où n = 4.

Le 4320 CT a été toxique à 2 mg/Kg I.V. ; la toxicité est surtout respiratoire ; il a provoqué une hypotension nette et assez durable (30 minutes) à 1 mg/Kg I.V. ; les 4272 CT et 4325 CT ont une action hypotensive similaire, ce qui confirme l'intérêt d'un chainon à 4,5 ou 6 CH_2 en invalidant l'hypothèse d'une alternance pair-impair.

Activités chez la souris : Pour le dérivé 4223 CT, on observe une action sédative. L'action stimulante du 4105 CT chez le chien n'est pas appapruc chez la souris, par contre, à noter une action parasympathomimétique (myosis, larmes).

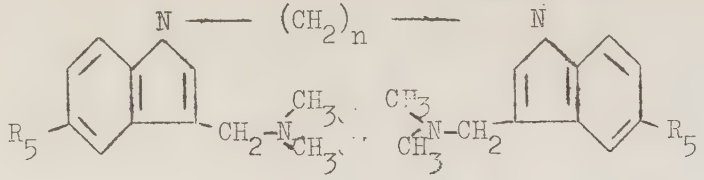
Le 4320 CT, le 4272 CT et le 4325 CT sont avant tout des sédatifs à doses toxiques et subtoxiques ; on signalera pour le terme où le pont est $(CH_2)_6$ (4325 CT) des secousses musculaires.

Ammoniums quaternaires de cette série :

Ils sont plus toxiques chez les deux espèces animales, surtout chez la souris. La mort résulte d'un syndrôme asphyxique, qui peut être prévenu, chez le chien, par la mise en respiration artificielle ; en somme propriétés communes aux diammoniums quaternaires avec les tests mis en oeuvre : toxiques respiratoires (sans secousses nicotoniques), hypotenseurs seulement à dose subtoxique, non

TABLEAU II a

Polyméthylène bis-N,N'-gramines



N° CT	n	R_5	Sel	Utérus de ratte activité anti 5 HT coeff.	Utérus de ratte activité anti 5 HT log.	CHIEN (doses mg/Kg) Anti Ad.	CHIEN (doses mg/Kg) anti 5 HT	CHIEN (doses mg/Kg) Toxique	TOXICITES SOURIS DL 50 approx.	TOXICITES SOURIS Durée	TOXICITES SOURIS Symptômes essentiels à dose tox.	TOXICITES SOURIS Symptômes essentiels non toxique
4269	3	H	ICH_3						0,625	30'	asphyxie	
4223	4	H	HCl	1	0	> 2	⩾ 4	⩾ 4 (?)	150	24 h	sédation, ptosis, myosis	analgésie
4225	"	"	CH_3I	1	0	0,5	pot. mod.	1	1,5	1 h	asphyxie, raideurs piloérection	
4105	5	"	HCl	3		-	4	4	200	-	-	-
4115	"	"	CH_3I	1	0	-	> 1	1 - 2	0,75	-	-	-
4224	6	"	HCl	1	0	> 4	> 4	> 4	200	24 h	atténué	
4226	"	"	CH_3I	1	0	0,5	pot. mod.	1	2,5	1 h	asphyxie	
4320	4	CH_3O	fumar.	1 - 2	0 - 0,3	0	> 2	-	300	30' - 5 j	ataxie, ptosis, sédation	
4272	5	"	HCl	1 - 2	0 - 0,3	> 2	1 - 2	> 2	150	2 j	sédation, ptosis, hypothermie	
4273	"	"	CH_3I						3,75	30'	hypersécrétions, myosis	
4325	6	"	fumar.	1	0	0	0	0	600	1 - 4 j	Stimulation	+ dépressio

adrénalytiques, non acétylcholiniques ; seul, le 4115 CT potentialise peut être l'acétylcholine mais de façon médiocre.

b) Bis N,N' tryptamines : (Tableau III)

Actions sur l'utérus de ratte : Pratiquement nulles, à la concentration utilisée. Toutefois, le chainon $(CH_2)_6$ semble plus favorable que $(CH_2)_5$ et $CH_2 - C_6H_4 - CH_2$.

Actions chez le chien : Activité médiocre vis à vis de l'hypertension par la 5 HT.

Le fait essentiel est la confirmation de l'existence, dans cette série, de corps doués d'activité sédative centrale, nous l'avons observé pour le 4221 CT (Terme où n = 6) lequel provoque de la sédation ; ce type d'activité déjà observée pour le 4223 CT se retrouve pour le 4217 où n = 4 de façon plus typique parce que l'on observe une dépression qui culmine en un arrêt respiratoire. La toxicité cardiaque par contre parait s'estomper. Aucun des autres composés n'a eu une action tensionnelle importante.

Activités chez la souris : Le terme où n = 6 est le plus actif ; il provoque de la sédation et du ptosis de façon durable.

Dans le cas où $R_5 = CH_3O$, les toxicités sont du même ordre de grandeur sans différence systématique significative.

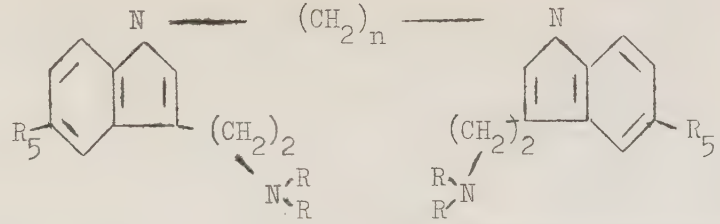
Les deux termes où le pont est $(CH_2)_3$ sont surtout stimulants ; l'hyperexcitabilité se traduit par une démarche automatique et, pour le dérivé diméthylé (4318 CT) elle reste sous-jacente à un état de sédation apparente ; ce produit est peut-être analgésique. Tous les autres termes sont avant tout des sédatifs à doses toxiques et sub-toxiques ; il est difficile à cette dose de les distinguer les uns des autres avec certitude et aussi de les différencier des corps similaires déjà étudiés.

Les plus nets semblent être : les 4322 CT et 4324 CT, c'est à dire deux dérivés diéthylés; dans le cas du 4324 CT, il y a une phase de démarche automatique.

Activité hyperthermisante chez le lapin : En général, elle est faible ou nulle. Cependant, le 4194 CT présente à la dose de 10 mg/Kg une légère et inconstante activité qui n'est pas retrouvée avec le dérivé diéthylé correspondant par ailleurs toxique à cette dose.

Polyméthylène bis-N,N' tryptamines

TABLEAU III



N° CT	R_5	n	R	Utérus de ratte activité anti 5 HT		CHIEN (doses mg/kg)			DL 50 appro.	Durée	Symptômes essentiels
				coeff.	log.	anti Ad.	anti 5 HT	Toxique			
4216	H	3	CH_3	2	0,3	4	2 - 4	8	200	2 h	asphyxie et tremblements
4219	"	"	C_2H_5	2	0,3	> 2	> 2	> 2	100	2 - 4 h	secousses - placidité
4217	"	4	CH_3	2	0,3	> 4	2 - 4	8	200	≥ 24 h	sédation + analgésie myosis, hypothermie
4220	"	"	C_2H_5	2	0,3	> 2	> 2	> 2	150	≥ 24 h	id + ptosis durable
4194	"	5	CH_3	2,5-5	0,4-0,7	> 1	1 - 4	4 - 8	200	3 à 4 j	coma prolongé, asphyx
4196	"	"	C_2H_5	1 - 2	0 - 0,3	> 2	1 - 2	> 2	150	2 à 3 j	légère stimulation, asphyxie
4200	"	6	CH_3	10 -(20)	1 - 1,3	pot.	4	4 - 8	400	2 jours	brève piloérection, asphyxie
4221	"	"	C_2H_5	1 - 2	0 - 0,3	pot.	> 8	8	> 200	2 - 4 j	ptosis, sédation
4218	"	10	CH_3	1	0	-	4	> 8	600	24 h	asphyxie
4222	"	"	C_2H_5	1	0	> 2	> 2	> 2	800	24 h	"

4318	CH_3O	3	CH_3	1 - 2	0 - 0,3	0	0	-	600	30' - 3 j	agitation puis syndrôm mixte - ptosis - analgésie
4319	"	"	C_2H_5	1	0	pot.	2	-	200	"	agitation
4321	"	4	CH_3	1	0	0	1	-	300	1 - 2 j	Sédation
4322	"	"	C_2H_5	1 - 2	0 - 0,3	0	pot.	-	300	1 - 2 j	Sédation + analgésie (
4323	"	5	CH_3	1	0	0	0	-	300	1 - 3 j	myosis - ptosis - pilo érection.
4324	"	"	C_2H_5	1	0	0	0	-	200	2 h- 4 j	id. - sédation - hypotonie
4326	"	6	CH_3	1	0	0	0	-	300	2 h -2 j	secousses, analgésie, hypothermie
4327	"	"	C_2H_5	1 - 2	0 - 0,3	0	0	-	200	1 - 2 g	ptosis, sédation, myosis - hypothermie.

c) p-Xylylène bis N,N' gramines et tryptamines :

Actions sur l'utérus de ratte : Elles sont médiocres dans les conditions habituelles d'expérience.

Actions chez le chien : Le 4270 CT a, comme pour les corps de la même série, une toxicité cardiaque non négligeable ; il est un hypotenseur à action assez durable ;cependant, le chainon $CH_2 - C_6H_4 - CH_2$ semble n'être pas favorable ; les deux derniers produits (4328 CT et 4329 CT) ne semblent pas doués d'action hypotensive intéressante, car l'action n'est pas suffisamment prolongée pour une dose située dans la zone subtoxique.

Activités chez la souris : Le 4270 CT provoque à doses toxiques et subtoxiques une sédation importante et durable avec ptosis, mydriase, hypothermie et coma. Pour les produits 4197, 4198 et 4199 CT, symptômes d'intoxication peu révélateurs. Les 4328 et 4329 CT comme le 4270 CT sont des sédatifs durables avec ptosis.

3) Polyméthylène bis 2,2' tryptamines : (Tableau IV)

Tryptamines :

Actions sur l'utérus de ratte : L'activité antisérotonine au niveau de l'utérus isolé semble plus nette pour les corps où n = 8 que ceux où n = 4 ; leur activité reste modérée.

Actions chez le chien : Sur la pression du chien, le pouvoir antisérotonine est net lorsque la toxicité de ces composés permet de la déterminer.

L'amine primaire où n = 4 (4201 CT) est le composé où le coéfficient thérapeutique est le moins étroit et il a montré la particularité d'antagoniser les deux effets hypertenseurs de la 5 HT (mais non pas la bradycardie réflexe) sans modifier l'action de l'adrénaline.

Tous les autres composés ont une action toxique cardiaque importante, les diéthylés sont sous cet aspect, les plus actifs ; puis viennent les méthylés, puis les benzylés. L'amine primaire l'est relativement peu.

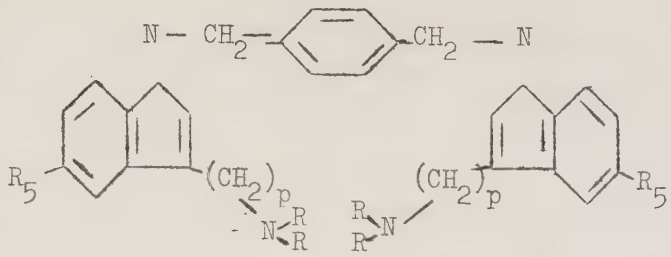
La longueur de la chaine joue peu pour les dérivés méthylés et benzylés mais le dérivé éthylé où n = 4 (4170 CT) est particulièrement toxique.

Cette action consiste en la production, souvent après un certain délai, de troubles de la conduction et de dissociation auriculo-ventriculaire sur lesquels se superposent de la tachysystolie et de la fibrillation mortelle ; elle rappelle, mais de façon plus développée, la toxicité du B.A.S.

TABLEAU II b

p-xylylène bis N,N'

gramines et tryptamines



N° CT	R_5	p	R	Sel	Utérus de ratte activité anti 5 HT		CHIEN (doses mg/Kg)			TOXICITES SOURIS		
					coeff.	log.	anti Ad.	Anti 5 HT	Toxique	DL approx	Durée	Symptômes essentiels
4270	H	1	CH_3	HCl	1 - 2	0 - 0,3	> 2	2 - 4	⩾ 4	150	1 j.	Sédation; ptosis coma.
4271	"	"	"	CH_3I						0,9	30'	asphyxie
4197	"	2	"	HCl	1 - 2	0 - 0,3	> 1	> 1	2 †	200	1 j.	asphyxie
4198	"	"	"	CH_3I	1 - 2	0 - 0,3	-	-	0,2	0,37	15'	"
4199	"	"	C_2H_5	HCl	1 - 2	0 - 0,3	> 2	⩾ 2	4 †	100	1 - 4 h.	"
4328	CH_3O	"	CH_3	fum.	2 - 5	0,3- 0,7	0	0	-	300	1 - 2 j.	ptosis, sédation myosis, hypothermie.
4329	"	"	C_2H_5	fum.	1	0	0	0	-	200	1 - 3 j.	sédation, ptosis

Activités chez la souris :

Les toxicités des dérivés où n = 8 sont légèrement ou nettement inférieures à celles des dérivés où n = 4 ; les deux dérivés benzylés sont les moins toxiques.

Le 4170 CT est, comme chez le chien, le plus toxique, la différence étant ici plus importante encore.

La symptomatologie de l'intoxication est peu révélatrice. Dans le cas du 4174 CT cependant, un ptosis a été observé qui pourrait plaider pour une action de type réserpinique.

Conclusion

En somme, dans cette série de composés, le 4170 CT est caractérisé par une toxicité élevée chez les deux espèces animales étudiées ; chez le chien elle est essentiellement cardiaque. Elle n'est pas en relation directe avec les pouvoirs antisérotonine tels qu'ils sont déterminés dans ces essais.

Les dérivés où n = 8 sont, dans l'ensemble, plus antisérotonine et moins toxiques : l'un d'entre eux pourrait être une médiocre réserpine (4174 CT).

Ammonium quaternaires :

Actions sur l'utérus de ratte : Les actions sérotonines sont semblables à celles des amines tertiaires correspondantes.

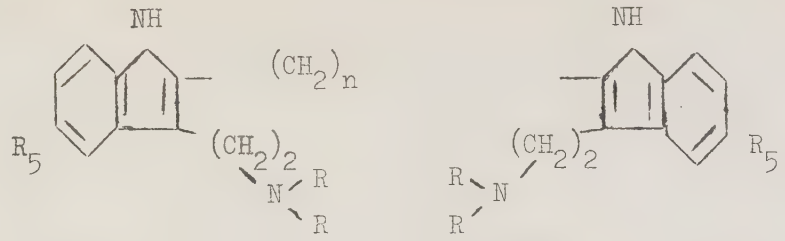
Actions chez le chien : Les actions antisérotonines sont nulles ou faibles aux doses non toxiques ; cependant on a observé, avec le 4169 CT, un antagoniste vis à vis de la phase hypertensive réflexe, qui peut être considéré comme dépendant non pas d'une action antisérotonine mais d'autres propriétés.

Les deux produits paralysent la respiration et le réflexe patellaire à 1 mg/Kg : ils sont donc probablement curarisants. Dans le cas du 4169 CT, la mort a été prévenue par la respiration artificielle, l'animal a alors supporté 8 mg/Kg, dose maximum administrée ; il en aurait vraisemblablement été de même avec le 4173 CT mais l'essai n'a pas été réalisé.

Les deux produits sont hypotenseurs, le 4169 CT pour une dose supérieure à la dose curarisante, le 4173 CT pour une dose inférieure, mais le coéfficient thérapeutique en reste médiocre.

TABLEAU

Polyméthylène bis-2,2 tryptamines



N° CT	n	R	Sel	Utérus de ratte activité anti 5 HT coeff.	Utérus de ratte activité anti 5 HT log.	CHIEN (doses mg/Kg) anti Ad	CHIEN (doses mg/Kg) anti 5 HT	CHIEN (doses mg/Kg) Toxique	TOXICITES SOURIS (mg/Kg s.c.) DL 50 approx.	TOXICITES SOURIS (mg/Kg s.c.) Durée	TOXICITES SOURIS (mg/Kg s.c.) Symptômes essentiel
4201	4	H	Base	5	0,7	> 2	1 - 2	> 4	75	24 h.	asphyxie
4168	"	CH_3	HCl	1	0	> 2	1 - 2	2	75	4 h.	asphyxie - sédatio
4169	"	"	CH_3I	1 - 2	0 - 0,3	> 8			18	2 h.	mydriase-asphyxie
4170	"	C_2H_5	HCl	1 - 5	0 - 0,7	> 0,5	> 0,5	0,25	5	2 h	asphyxie avec convulsions
4171	"	$CH_2-C_6H_5$	Base	1	0	> 2	> 2	4	150	1 h.	
4172	8	CH_3	HCl	7 - 15	0,85-1,2	> 1	> 1	2	100	8 h.	asphyxie, sédation myosis puis mydriase
4173	"	"	CH_3I	7 - 15	0,85-1,2	0,2 - 0,5			0,2-0,5	2 h.	asphyxie
4174	"	C_2H_5	HCl	"	"	1 - 2	1 - 2	1	100	24 h.	ptosis, myosis puis mydriase - asphyxie lente
4175	"	$CH_2-C_6H_5$	Base	"	"	> 2	> 2	4	400	2 h.	
4366	5	CH_3	Fum.		0 - 0,3	0			37,5	30'	asphyxie
4368	"	C_2H_5	"		1 (2)	0			2,5	30'	"

Ils sont aussi parasympatholytiques, le 4173 CT étant plus actif que le 4169 CT. Le 4173 CT est aussi adrénolytique ; tous deux antagonisent l'hypertension réflexe par occlusion carotidienne, l'action provenant sans doute d'une paralysie ganglionnaire et dans le cas du 4173 CT du pouvoir adrénolytique ; il est loin d'être exclu que d'autres mécanismes interviennent dans la génèse de l'hypotension et de la dépression de l'hypertension réflexe mais la précocité du pouvoir curarisant n'incite pas à en faire une étude plus approfondie.

Activités chez la souris

Le dérivé où n = 4 est plus toxique que le dérivé où n = 8. La durée des troubles et leur nature apparaissent banales pour des composés ammonium quaternaire.

En résumé, il ressort de cette étude les caractères suivants :

Doublés en 2 : Les dérivés où n = 4 ont une activité antisérotonine modérée et ont une toxicité importante ; les dérivés où n = 8 sont un peu plus antisérotonines et moins toxiques que les termes où n = 4 ; cependant, les dérivés benzylés et méthylés ont pour n = 4 et n= 8, des activités très voisines ; le dérivé diéthylé (n = 4) (4170 CT) est particulièrement toxique ;

Les produits où n = 5 auraient selon les premiers résultats obtenus, une activité antisérotonine beaucoup plus importante, ce qui tendrait à penser que l'activité maximum se situerait au niveau des termes où n = 5 ou 6 ;

Doublés sur l'azote indolique : Les activités antisérotonine sont faibles dans les conditions habituelles d'expérience.

Le fait essentiel dans cette série est l'existence de corps doués d'activité sédative centrale à doses toxiques et subtoxiques, aussi bien parmi les gramines que parmi les tryptamines ; il serait intéressant de voir sur un test de sédation approprié si l'activité demeure à doses nettement subtoxiques ;

Le chainon $CH_2 - C_6H_4 - CH_2$ semble peu favorable. Les termes les plus intéressants semblent être ceux où la chaine est à 6 et surtout 4 carbones ; on observe également pour ces produits une légère mais sensible diminution de la toxicité cardiaque chez le chien ;

L'introduction d'un groupement méthoxy sur le noyau aromatique semble avoir peu d'influence sur l'activité des produits.

Tryptamines : L'étude des tryptamines que nous avons préparées nous permet par contre de préciser certaines relations existant entre activité et structure chimique ; les essais systématiques que nous avons réalisés nous ont montré que beaucoup de ces produits ont une action mimétique de celle de la sérotonine, mais que leur pouvoir antagoniste reste faible.

.Plusieurs de ces produits ont une activité hyperthermisante qui varie en fonction de la nature de la chaine aminée et en fonction du substituant sur le noyau aromatique.

a) Influence de la nature de l'amine et de la longueur de la chaine fixée sur l'azote aminé :

Il semble qu'une substitution sur l'azote de la chaine aminée soit nécessaire et le maximum d'activité se situe au niveau des dérivés éthylés et propylés.

1-amines primaires : la tryptamine est inactive, cependant une substitution sur la chaine carbonée en 3 est susceptible de donner une activité assez nette.

2-amines secondaires : le maximum d'action est observé pour les dérivés N-éthylé, N-propylé et N-isopropylé, alors que le dérivé N-méthylé est presque inactif.

3-amines tertiaires : le dérivé diméthylé est déjà actif ; cependant, le maximum d'activité se situe au niveau des dérivés diéthylés et dipropylés, tandis que les dérivés dibutylés et diisopropylés sont à peine actifs.

b) Influence du substituant sur le noyau aromatique :

La diméthyltryptamine apparait 3 fois moins active que son dérivé méthoxy-5, mais 10 fois plus que son dérivé méthoxy-6. L'activité de la diéthyltryptamine est proche de celle de son dérivé méthoxy-5 et 10 fois plus grande que celle de son dérivé méthoxy-6.

Remarque : La substitution en 2 sur le noyau indolique semble défavorable puisque l'analogue du 4334 CT avec 1 méthyl en 2 (4365 CT) est dix fois moins actif que le 4334 CT.

Ainsi, divers produits simples apparentés à la sérotonine se sont révélés hyperthermisants chez le lapin, selon SZARA (17) les diméthyl et diéthyltryptamines seraient psychotogènes, le maximum d'activité étant enregistré pour les méthoxy-5 diéthyl et dipropyltryptamines et les méthoxy éthyl, propyl, isopropyl tryptamines.

BIBLIOGRAPHIE

1 - D.W. WOOLLEY et E.N. SHAW, J. Pharmacol., 1954, 111, 43.

2 - " " " , 1956, 116, 164

3 - " " , Proc. Soc. Exp. Biol., 1957, 96, 439.

4 - " " " , 1956, 93, 217.

5 - " " , Science, 1956, 124, 34.

6 - J.H. GADDUM et coll. Quat. J. exp. Physiol., 1955, 40, 49.

7 - R.B. BARLOW et I. KAHN, Brit. J. Pharmacol., 1958, 14, 99

8 - J. JACOB et F. CUGURRA, Arch. Int. Pharmacodyn., 1960, 123, 362.

9 - LASZLO GYERMEK, Pharmacol. Rev., 1961, 13, 399.

10 - M. JULIA, J. IGOLEN, M. FELIX et J. JACOB, C.R. Acad. Sci., 1960, 250, 1741.

11 - R.W. WILKINS, New England J; of Med., 1956, 255, 115.

12 - E. COSTA, F. RIMALDI et H.E. HIMWICK, psychotropic drugs, Elsevier Pub. 1957, 21.

13 - A. HOFMAN, R. HEIM, A. BRACK et H. KOBEL, Expérientia, 1958, 14, 107.

14 - A. HORITA et J.M. DILLE, J. Pharm. Exp. Therap., 1958, 122, 195.

15 - N. CANAL et A. ORNESI, Atti della Acad. medica Lombarda, 1961, 16, 65.

16 - A. HORITA et J.M. DILLE, Science, 1954, 120, 1100.

17 - S. SZARA, Psychotropic drugs, Elsevier publishing Cie Amsterdam, 1957, 460.

C O N C L U S I O N

Nous avons, au cours de ce travail, préparé diverses tryptamines en vue d'obtenir des antagonistes de la sérotonine; nous avons systématiquement fait varier la constitution de la molécule et étudié les effets de ces modifications sur les propriétés thérapeutiques des composés obtenus. Nous avons ainsi préparé 120 corps nouveaux dont 70 ont fait l'objet d'une étude pharmacologique.

Nous nous sommes tout d'abord intéressé à la préparation de méthoxy-5 et -6 tryptamines obtenues à partir des indoles correspondants, par la méthode qui utilise la condensation avec le chlorure d'oxalyle et le passage intermédiaire par les glyoxylamides, méthode qui nous a toujours donné d'excellents résultats.

Nous avons également doublé des tryptamines et des gramines, en réunissant deux molécules par une chaine aliphatique ou aryl-aliphatique fixée en position 1 ou 2 sur le noyau indole. Les tryptamines doublées en 2 ont pu être obtenues par la méthode au chlorure d'oxalyle mentionnée ci-dessus, à partir des diindoles correspondants, eux-mêmes préparés par la réaction de Madelung. Nous avons pu doubler diverses tryptamines sur l'azote indolique par alcoylation directe par un dérivé dihalogéné dans l'ammoniac liquide.

Au point de vue pharmacologique, il faut retenir, que les composés doublés en 2 ont une activité antisérotonine modérée sauf le dérivé diéthylé avec une chaine à 5 carbones.

Les composés doublés sur l'azote indolique ont une activité antisérotonine faible ou nulle, une activité sédative nette, maximum pour les dérivés ayant une chaine à 6 et surtout à 4 carbones.

Enfin, les méthoxy-5 et -6 tryptamines secondaires et tertiaires ont une activité hyperthermisante importante chez le lapin, maximum pour les dérivés éthylés et propylés.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

"QUINONES BIOLOGIQUEMENT ACTIVES"

Vu et approuvé

Paris, le 28 Mars 1962

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE